



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 41 21 849 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 41 21 849.3
㉔ Anmeldetag: 2. 7. 91
㉕ Offenlegungstag: 14. 1. 93

⑤1 Int. Cl.⁵:
C 07 C 57/38
C 07 C 57/40
C 07 C 59/84
C 07 C 57/58
C 07 C 59/64
A 61 K 31/44
A 61 K 31/47
C 07 D 213/55
C 07 D 215/14
C 07 C 229/40
C 07 C 205/56
C 07 C 233/81

DE 41 21 849 A 1

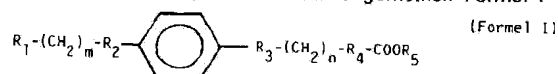
㉚ Anmelder:
Rhône-Poulenc Rorer GmbH, 5000 Köln, DE

㉛ Vertreter:
Hauck, H., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing., 8000
München; Graafs, E., Dipl.-Ing., 2000 Hamburg;
Wehnert, W., Dipl.-Ing., 8000 München; Döring, W.,
Dipl.-Wirtsch.-Ing. Dr.-Ing., 4000 Düsseldorf; Beines,
U., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 4050
Mönchengladbach

㉜ Erfinder:
Labaudinière, Richard, Dipl.-Chem. Dr., Charenton,
FR; Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr.,
5024 Pulheim, DE; Leon-Lomeli, Alicia, Dipl.-Chem.;
Kuhl, Peter, Dipl.-Biol. Dr., 5000 Köln, DE

⑤4 [4-(ω-Arylalkyl)-Phenyl]alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate

⑤7 Es werden neue [4-(ω-Arylalkyl)-Phenyl]alkansäuren, ihre
Salze und/oder ihre Derivate der allgemeinen Formel I



sowie Herstellungsverfahren und Verwendung dieser Ver-
bindungen beschrieben.

DE 41 21 849 A 1



Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate sowie entsprechende Verfahren zur Herstellung derartiger Verbindungen und derartige Verbindungen aufweisende pharmazeutische Präparate.

Leukotrien B₄ (LTB₄) wurde 1979 als Metabolit der Arachidonsäure entdeckt (B. Samuelson et al., Prostaglandins 19, 645 (1980); 17, 785 (1979)). Bei der Biosynthese wird durch das Enzym 5-Lipoxygenase zunächst als zentrales Zwischenprodukt das Leukotrien A₄ gebildet, das dann durch eine spezifische Hydrolase in das LTB₄ umgewandelt wird.

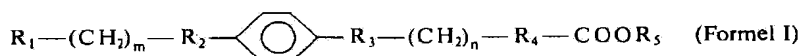
LTB₄ ist ein wichtiger Entzündungsmediator für entzündliche Krankheiten, bei denen Leukozyten in das erkrankte Gewebe einwandern (The Leukotrienes, Chemistry and Biology eds., L. W. Chakrin, D. M. Bailey, Academic Press 1984; J. W. Gillard et al, Drugs of the Future 12, 453 (1987); B. Samuelson et al., Science 237, 1171 (1987); C. W. Parker, Drug Development Research 10, 277 (1987)).

Bisher waren als LTA₄-Hydrolasehemmer lediglich LTA₃ (J. F. Ewans et al., J. Biol. Chem. 260, 10966—10970 (1985)) und LTA₃-Derivate (J. F. Ewans et al, Prostaglandins, Leukotriens and Medicine 23, 167 ff (1986)) bekannt.

In den deutschen Patentanmeldungen P 41 16 655.8 und P 41 16 656.6, die auf den Anmelder der vorliegenden Anmeldung zurückgehen, sind Arylalkyl-Thienylalkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate beschrieben, die eine ausgezeichnete Hemmung der Leukotrien-A₄-Hydrolase bewirken.

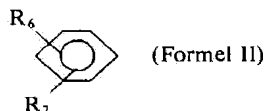
Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate der angegebenen Art zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe wird durch [4-(ω-Arylalkyl)-Phenyl]alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate der allgemeinen, nachstehend wiedergegebenen Formel I löst:



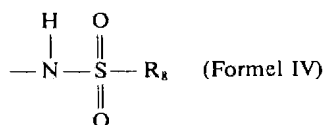
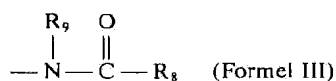
In dieser Formel I bedeuten:

R₁ eine Pyridyl-, eine Chinolyl-, eine Naphthyl- oder eine Phenyl-Gruppe der allgemeinen Formel II



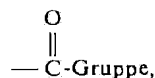
worin

R₆ und R₇ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitrogruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Dimethylamino-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert. Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III oder IV bedeuten



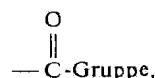
wobei R₈ eine Phenyl-, eine Methyl- oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, und R₉ Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe sind;

R₂ eine Einfachbindung, eine

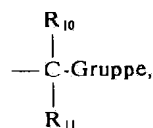


eine CH₂-Gruppe oder eine —CHOH-Gruppe;

R₃ eine Einfachbindung, eine



Schwefel, Sauerstoff, eine Sulfonyl-Gruppe, eine NHCO-Gruppe oder eine CH₂-Gruppe;
R₄ eine Einfachbindung, eine OCH₂-Gruppe oder eine



5

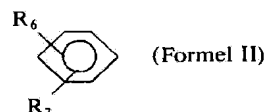
10

wobei R₁₀ und R₁₁ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff und/oder eine Methylgruppe bedeuten;
R₅ Wasserstoff, eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe, oder ein Alkalimetall, insbesondere Natrium oder Kalium;
m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3; und
n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7.

15

Insbesondere gehören zu den erfindungsgemäßen Verbindungen allgemein solche Alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate, bei denen in der vorstehend wiedergegebenen Formel I R₁ eine Pyridyl-, eine Chinolyl-, eine Naphthyl-Gruppe oder eine substituierte Phenylgruppe der allgemeinen Formel II bedeuten,

20

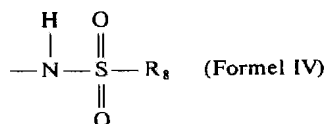
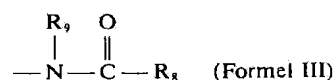


25

wobei

R₆ und R₇ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Dimethylamino-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert.-Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III oder IV

30



35

40

bedeuten,

wobei

R₈ eine Phenyl-, eine Methyl- oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, und R₉ Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe sind.

Des weiteren gehören insbesondere zu den erfindungsgemäßen Alkansäuren allgemein Pentansäuren, Hexansäuren, Heptansäuren oder Octansäuren, vorzugsweise die nachfolgend aufgeführten speziellen Pentan-, Hexan-, Heptan- oder Octansäuren.

45

8-(4-Benzylphenyl)-octansäure

7-(4-Benzylphenyl)-heptansäure

50

6-(4-Benzylphenyl)-hexansäure

5-(4-Benzylphenyl)-pentansäure

8-[4-(2-Phenylethyl)-phenyl]-octansäure

7-[4-(2-Phenylethyl)-phenyl]-heptansäure

55

6-[4-(2-Phenylethyl)-phenyl]-hexansäure

5-[4-(2-Phenylethyl)-phenyl]-pentansäure

8-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-octansäure

7-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-heptansäure

60

6-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-hexansäure

5-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-pentansäure

8-(4-Biphenyl)-octansäure

7-(4-Biphenyl)-heptansäure

65

6-(4-Biphenyl)-hexansäure

5-(4-Biphenyl)-pentansäure



- 8-Oxo-8-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-octansäure
 7-Oxo-8-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-heptansäure
 6-Oxo-8-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-hexansäure
 5-Oxo-8-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-pentansäure
- 5
 8-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-2,2-dimethyl-octansäure
 7-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-2,2-dimethyl-heptansäure
 6-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-2,2-dimethyl-hexansäure
 5-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-2,2-dimethyl-pentansäure
- 10
 8-[4-(2-Phenylacetyl)-phenyl]-octansäure
 7-[4-(2-Phenylacetyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(2-Phenylacetyl)-phenyl]-hexansäure
 5-[4-(2-Phenylacetyl)-phenyl]-pentansäure
- 15
 8-[4-(4-Chlorbenzyl)-phenyl]-octansäure
 7-[4-(4-Chlorbenzyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(4-Chlorbenzyl)-phenyl]-hexansäure
 5-[4-(4-Chlorbenzyl)-phenyl]-pentansäure
- 20
 8-[4-(4-Methoxybenzyl)-phenyl]-octansäure
 7-[4-(4-Methoxybenzyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(4-Methoxybenzyl)-phenyl]-hexansäure
 5-[4-(4-Methoxybenzyl)-phenyl]-pentansäure
- 25
 8-[4-(4-t-Butylbenzyl)-phenyl]-octansäure
 7-[4-(4-t-Butylbenzyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(4-t-Butylbenzyl)-phenyl]-hexansäure
 5-[4-(4-t-Butylbenzyl)-phenyl]-pentansäure
- 30
 8-[4-(4-Dimethylaminobenzyl)-phenyl]-octansäure
 7-[4-(4-Dimethylaminobenzyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(4-Dimethylaminobenzyl)-phenyl]-hexansäure
 5-[4-(4-Dimethylaminobenzyl)-phenyl]-pentansäure
- 35
 8-[4-(2-Chlorbenzoyl)-phenyl]-octansäure
 7-[4-(2-Chlorbenzoyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(2-Chlorbenzoyl)-phenyl]-hexansäure
 5-[4-(2-Chlorbenzoyl)-phenyl]-pentansäure
- 40
 8-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-2-methyl-octansäure
 7-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-2-methyl-heptansäure
 6-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-2-methyl-hexansäure
 5-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-2-methyl-pentansäure
- 45
 8-[4-(2-Chlorbenzyl)-phenyl]-octansäure
 7-[4-(2-Chlorbenzyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(2-Chlorbenzyl)-phenyl]-hexansäure
 5-[4-(2-Chlorbenzyl)-phenyl]-pentansäure
- 50
 8-[4-(4-Nitrobenzyl)-phenyl]-octansäure
 7-[4-(4-Nitrobenzyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(4-Nitrobenzyl)-phenyl]-hexansäure
 5-[4-(4-Nitrobenzyl)-phenyl]-pentansäure
- 55
 8-[4-(4-Aminobenzyl)-phenyl]-octansäure
 7-[4-(4-Aminobenzyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(4-Aminobenzyl)-phenyl]-hexansäure
 5-[4-(4-Aminobenzyl)-phenyl]-pentansäure
- 60
 8-[4-(4-Benzoylaminobenzyl)-phenyl]-octansäure
 7-[4-(4-Benzoylaminobenzyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(4-Benzoylaminobenzyl)-phenyl]-hexansäure
 5-[4-(4-Benzoylaminobenzyl)-phenyl]-pentansäure
- 65
 8-[4-(4-Acetylaminobenzyl)-phenyl]-octansäure
 7-[4-(4-Acetylaminobenzyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(4-Acetylaminobenzyl)-phenyl]-hexansäure



5-[4-(4-Acetylamino-benzyl)-phenyl]-pentansäure	
8-[4-(Ureidobenzyl)-phenyl]-octansäure	
7-[4-(Ureidobenzyl)-phenyl]-heptansäure	
6-[4-(Ureidobenzyl)-phenyl]-hexansäure	5
5-[4-(Ureidobenzyl)-phenyl]-pentansäure	
8-(4-Benzylphenyl)-2,2-dimethyl-octansäure	
7-(4-Benzylphenyl)-2,2-dimethyl-heptansäure	
6-(4-Benzylphenyl)-2,2-dimethyl-hexansäure	10
5-(4-Benzylphenyl)-2,2-dimethyl-pentansäure	
8-(4-Benzylphenyl)-2-methyl-octansäure	
7-(4-Benzylphenyl)-2-methyl-heptansäure	
6-(4-Benzylphenyl)-2-methyl-hexansäure	15
5-(4-Benzylphenyl)-2-methyl-pentansäure	
8-[4-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-phenyl]-octansäure	
7-[4-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-phenyl]-heptansäure	
6-[4-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-phenyl]-hexansäure	20
5-[4-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-phenyl]-pentansäure	
8-[4-(4-Hydroxybenzyl)-phenyl]-octansäure	
7-[4-(4-Hydroxybenzyl)-phenyl]-heptansäure	
6-[4-(4-Hydroxybenzyl)-phenyl]-hexansäure	25
5-[4-(4-Hydroxybenzyl)-phenyl]-pentansäure	
8-[4-(4-Methylaminobenzyl)-phenyl]-octansäure	
7-[4-(4-Methylaminobenzyl)-phenyl]-heptansäure	
6-[4-(4-Methylaminobenzyl)-phenyl]-hexansäure	30
5-[4-(4-Methylaminobenzyl)-phenyl]-pentansäure	
8-[4-(4-Methylbenzyl)-phenyl]-octansäure	
7-[4-(4-Methylbenzyl)-phenyl]-heptansäure	
6-[4-(4-Methylbenzyl)-phenyl]-hexansäure	35
5-[4-(4-Methylbenzyl)-phenyl]-pentansäure	
8-[4-(4-Trifluormethylbenzyl)-phenyl]-octansäure	
7-[4-(4-Trifluormethylbenzyl)-phenyl]-heptansäure	
6-[4-(4-Trifluormethylbenzyl)-phenyl]-hexansäure	40
5-[4-(4-Trifluormethylbenzyl)-phenyl]-pentansäure	
8-[4-(2-Pyridylmethyl)-phenyl]-octansäure	
7-[4-(2-Pyridylmethyl)-phenyl]-heptansäure	
6-[4-(2-Pyridylmethyl)-phenyl]-hexansäure	45
5-[4-(2-Pyridylmethyl)-phenyl]-pentansäure	
8-[4-[2-(3-Pyridyl)-ethyl]-phenyl]-octansäure	
7-[4-[2-(3-Pyridyl)-ethyl]-phenyl]-heptansäure	
6-[4-[2-(3-Pyridyl)-ethyl]-phenyl]-hexansäure	50
5-[4-[2-(3-Pyridyl)-ethyl]-phenyl]-pentansäure	
8-(4-Nicotinoyl-phenyl)-octansäure	
7-(4-Nicotinoyl-phenyl)-heptansäure	
6-(4-Nicotinoyl-phenyl)-hexansäure	55
5-(4-Nicotinoyl-phenyl)-pentansäure	
8-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-octansäure	
7-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-heptansäure	
6-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-hexansäure	60
5-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-pentansäure	
8-[4-(4-Pyridylmethyl)-phenyl]-octansäure	
7-[4-(4-Pyridylmethyl)-phenyl]-heptansäure	
6-[4-(4-Pyridylmethyl)-phenyl]-hexansäure	65
5-[4-(4-Pyridylmethyl)-phenyl]-pentansäure	
8-[4-(3-Chinolylmethyl)-phenyl]-octansäure	



- 7-[4-(3-Chinolylmethyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(3-Chinolylmethyl)-phenyl]-hexansäure
 5-[4-(3-Chinolylmethyl)-phenyl]-pentansäure
- 5 8-[4-(4-Chinolylmethyl)-phenyl]-octansäure
 7-[4-(4-Chinolylmethyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(4-Chinolylmethyl)-phenyl]-hexansäure
 5-[4-(4-Chinolylmethyl)-phenyl]-pentansäure
- 10 8-[4-(2-Chinolylmethyl)-phenyl]-octansäure
 7-[4-(2-Chinolylmethyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(2-Chinolylmethyl)-phenyl]-hexansäure
 5-[4-(2-Chinolylmethyl)-phenyl]-pentansäure
- 15 8-[4-(4-Phenylbenzyl)-phenyl]-octansäure
 7-[4-(4-Phenylbenzyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(4-Phenylbenzyl)-phenyl]-hexansäure
 5-[4-(4-Phenylbenzyl)-phenyl]-pentansäure
- 20 8-[4-(2-Naphthylmethyl)-phenyl]-octansäure
 7-[4-(2-Naphthylmethyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(2-Naphthylmethyl)-phenyl]-hexansäure
 5-[4-(2-Naphthylmethyl)-phenyl]-pentansäure
- 25 8-[4-(1-Naphthylmethyl)-phenyl]-octansäure
 7-[4-(1-Naphthylmethyl)-phenyl]-heptansäure
 6-[4-(1-Naphthylmethyl)-phenyl]-hexansäure
 5-[4-(1-Naphthylmethyl)-phenyl]-pentansäure
- 30 8-(4-Benzylanilino)-8-oxo-octansäure
 7-(4-Benzylanilino)-7-oxo-heptansäure
 6-(4-Benzylanilino)-6-oxo-hexansäure
 5-(4-Benzylanilino)-5-oxo-pentansäure
- 35 8-(4-Benzylphenylthio)-octansäure
 7-(4-Benzylphenylthio)-heptansäure
 6-(4-Benzylphenylthio)-hexansäure
 5-(4-Benzylphenylthio)-pentansäure
- 40 8-[4-(3-Phenylpropyl)-phenylthio]-octansäure
 7-[4-(3-Phenylpropyl)-phenylthio]-heptansäure
 6-[4-(3-Phenylpropyl)-phenylthio]-hexansäure
 5-[4-(3-Phenylpropyl)-phenylthio]-pentansäure
- 45 8-[4-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-phenylthio]-octansäure
 7-[4-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-phenylthio]-heptansäure
 6-[4-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-phenylthio]-hexansäure
 5-[4-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-phenylthio]-pentansäure
- 50 8-(4-Benzylphenylsulfonyl)-octansäure
 7-(4-Benzylphenylsulfonyl)-heptansäure
 6-(4-Benzylphenylsulfonyl)-hexansäure
 5-(4-Benzylphenylsulfonyl)-pentansäure
- 55 8-(4-Benzylphenoxy)-octansäure
 7-(4-Benzylphenoxy)-heptansäure
 6-(4-Benzylphenoxy)-hexansäure
 5-(4-Benzylphenoxy)-pentansäure
- 60 Bevorzugte Derivate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind die Ester, insbesondere die Methyl- oder Ethylester. Hierzu gehören insbesondere die nachfolgend aufgeführten speziellen Verbindungen:
- 2-[4-(4-Benzyl-phenyl)-butyloxy]-essigsäure-methylester
 2-[4-(4-Benzyl-phenyl)-butyloxy]-essigsäure-ethylester
- 65 Auch kann die erfindungsgemäß beanspruchte Alkansäure in Form eines Salzes, insbesondere eines Alkali- oder Erdalkalisalzes und vorzugsweise in Form eines Natrium- oder Kaliumsalzes, vorliegen. Besonderes hervorzuheben sind hierbei die nachfolgend aufgeführten speziellen Salze:



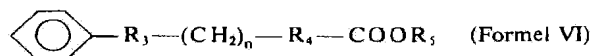
2-[4-(4-Benzyl-phenyl)-butyloxy]-essigsäure-Natriumsalz
2-[4-(4-Benzyl-phenyl)-butyloxy]-essigsäure-Kaliumsalz

Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren Verfahren zur Herstellung der zuvor genannten Verbindungen.

So sieht eine erste erfindungsgemäße Verfahrensvariante zur Herstellung der zuvor beschriebenen Verbindungen vor, daß man Arylalkylsäurechloride der allgemeinen Formel V

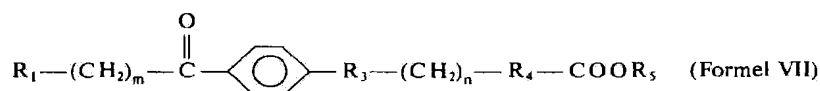


unter den üblichen Bedingungen einer Friedel-Crafts-Acylierung mit Phenylalkansäureestern der nachfolgenden Formel VI



umsetzt.

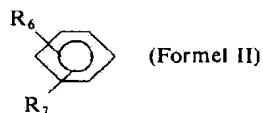
Anschließend wird der bei dieser Reaktion entstandene Ester gemäß der allgemeinen Formel VII



zur entsprechenden Alkansäure hydrolysiert.

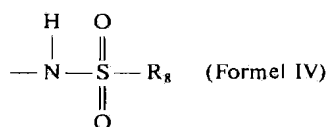
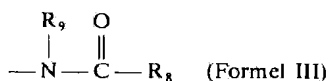
In der vorstehend wiedergegebenen allgemeinen Formel V bedeuten

R_1 eine Pyridyl-, eine Chinolyl-, eine Naphthyl- oder eine Phenylgruppe der allgemeinen Formel II,



worin

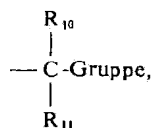
R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Dimethylamino-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert. Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III oder IV bedeuten,



wobei R_8 eine Phenyl-, eine Methyl-, oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, und R_9 Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe sind; und m einen Wert zwischen 0 und 3 hat.

In den Formeln VI und VII bedeuten:

R_3 eine Einfachbindung, Schwefel, Sauerstoff, eine NHCO-Gruppe oder eine CH_2 -Gruppe;
 R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe oder eine



wobei R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff und/oder eine Methylgruppe bedeuten;



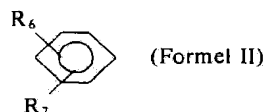
R_5 eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe; und
n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7.

Eine andere Ausführungsvariante des erfindungsgemäßen Verfahrens geht davon aus, daß man Arylalkansäuren der allgemeinen Formel VIIa,



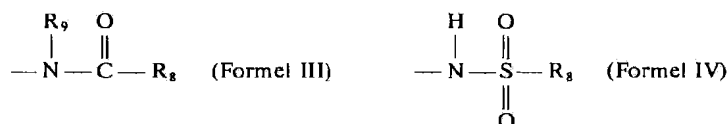
wobei in Formel VIIa,

R_1 eine Pyridyl-, eine Chinolyl-, eine Naphthyl- oder eine Phenyl-Gruppe der allgemeinen Formel II,

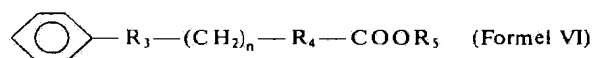


worin

R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Dimethylamino-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert. Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III und IV bedeuten,

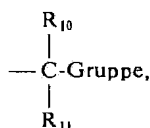


wobei R_8 eine Phenyl-, eine Methyl- oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, und R_9 Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe sind;
mit Chlormethylen-N,N-Dimethyl-ammoniumchlorid unter den Bedingungen einer Friedel-Crafts-Acylierung mit einem Phenylalkansäureester der nachfolgend wiedergegebenen allgemeinen Formel VI umsetzt.



Hierbei bedeuten in der Formel VI

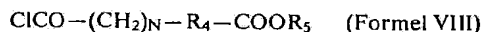
R_3 eine Einfachbindung, eine CH_2 -Gruppe, Schwefel, Sauerstoff, oder eine $NHCO$ -Gruppe;
 R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe oder eine



wobei R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff und/oder eine Methylgruppe bedeuten;
 R_5 eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe; und
n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7 bedeuten,

Falls erwünscht, kann der entstandene Ester dann zur entsprechenden Alkansäure hydrolysiert werden, durch Zugabe einer geeigneten Lauge aus der jeweiligen Alkansäure das entsprechenden Salz hergestellt oder der Alkansäureester in üblicher Weise umgeestert werden.

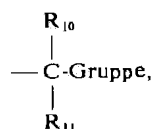
Eine dritte Ausführungsvariante des erfindungsgemäßen Verfahrens geht von einem Alkandisäurealkylesterchlorid der allgemeinen Formel VIII aus.



Hierin bedeuten

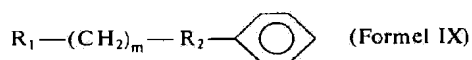
R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe oder eine





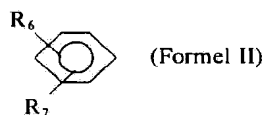
wobei R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff und/ohne eine Methylgruppe bedeuten;
 R_5 eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe; und
 n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7.

Unter den üblichen Bedingungen einer Friedel-Crafts-Acylierung wird dann das zuvor beschriebene und in der Formel VIII wiedergegebene Säurechlorid mit einem entsprechenden Arylalkylbenzol der nachfolgenden Formel IX umgesetzt.



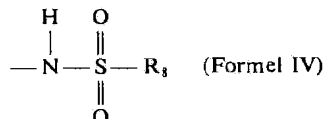
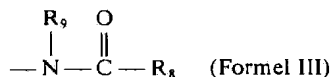
In der Formel IX bedeuten:

R_1 eine Pyridyl, eine Chinolyl-, eine Naphthyl- oder eine Phenyl-Gruppe der allgemeinen Formel II;



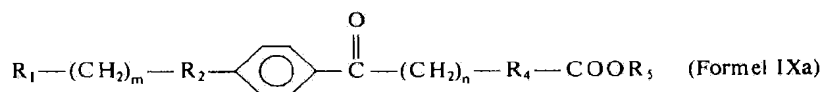
worin

R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Dimethylamino-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert. Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III oder IV



In den Formeln III und IV sind R_8 eine Phenyl-, eine Methyl-, oder Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe und R_9 Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe, während in der Formel IX R_2 eine Einfachbindung oder eine CH_2 -Gruppe und m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeuten.

Der so hergestellte Ester der allgemeinen Formel IXa



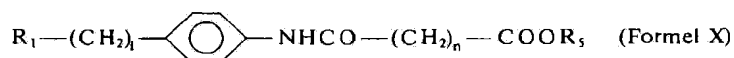
wird dann, wie bereits vorstehend beschrieben, zur entsprechenden Säure hydrolysiert, mit einer geeigneten Lauge verseift oder in herkömmlicher Weise umgeestert.

Eine weitere Ausgestaltung der zuvor beschriebenen Verfahren sieht vor, daß man die in den Alkansäureestern der Formeln VII und IX enthaltenen Carbonylgruppen reduziert. Selbstverständlich ist diese Reduktion auch möglich, wenn man bereits die Alkansäureester zu entsprechender Alkansäure hydrolysiert hat.

Zur Durchführung der zuvor beschriebenen Reduktion kann man entweder mit Hydrazin in Gegenwart von Alkalihydroxyd nach Wolff-Kishner oder Huang-Minlon oder mit Triethylsilan in Trifluoressigsäure oder Natriumborhydrid arbeiten.

Neben den zuvor beschriebenen allgemeinen Verfahren werden spezielle erfindungsgemäße Verfahren beschrieben, nach denen sich spezielle Verbindungen herstellen lassen.

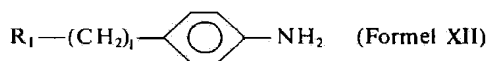
So sieht eine erste Ausführungsform zur Herstellung der nachfolgend in Formel X wiedergegebenen Alkansäure



vor, daß man einen Monoester einer Dicarbonsäure gemäß der allgemeinen Formel XI



in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von N,N'-Carbonyldimidazol mit einem Aminobenzol der allgemeinen Formel XII

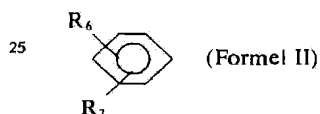


umsetzt.

Der bei dieser Reaktion entstandene Ester wird dann, wie bereits vorstehend beschrieben, zur Säure hydrolysiert, um Umsetzung mit einer geeigneten Lauge das Salz herstellt oder entsprechend umgeestert.

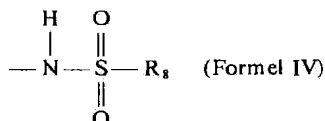
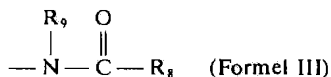
In der Formel X bis XII bedeuten:

R_1 eine Pyridyl-, eine Chinolyl-, eine Naphthyl- oder eine Phenyl-Gruppe der allgemeinen Formel II



worin

R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino-, oder eine Dimethylamino-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert.-Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III oder IV

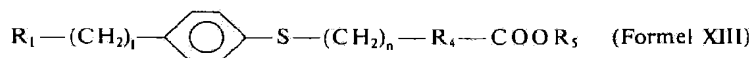


In den Formeln III und IV sind R_8 eine Phenyl-, eine Methyl-, oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, und R_9 Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe.

In den vorstehenden Formeln X bis XII bedeuten des weiteren:

R_5 eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe;
l eine ganze Zahl zwischen 0 und 4; und
n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7.

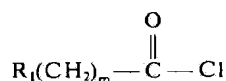
Eine weitere Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung von speziellen Alkansäuren, nämlich von schwefelhaltigen Alkansäuren der nachfolgend wiedergegebenen Formel XIII geht von Thiophenolen aus.



Diese Thiophenole werden dann mit einem Halogensäureester der Formel XIV



in einem neutralen Lösungsmittel unter Zusatz insbesondere von Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat in die entsprechenden ω -Alkylthioalkansäureester überführt. Anschließend werden diese ω -Arylthioalkansäureester mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel XV

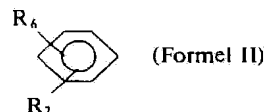


umgesetzt und danach wird die so gebildete Verbindung mit Hydrazin reduziert.

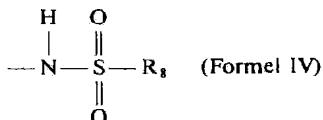
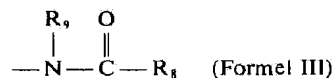
Bei der zuvor beschriebenen Umsetzung des Thiophenols mit dem Halogensäureester der Formel XIV wird vorzugsweise als neutrales Lösungsmittel Dimethylformamid verwendet.

In den vorstehend genannten Formeln XIII bis XV bedeuten:

R_1 eine Pyridyl-, eine Chinolyl-, eine Naphthyl- oder eine Phenyl-Gruppe der allgemeinen Formel II;

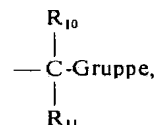


worin R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Dimethylamino-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert.-Butyl-Gruppe oder eine Gruppe einer allgemeinen Formel III oder IV.



In den Formeln III und IV stehen R_8 für eine Phenyl-, eine Methyl- oder Trihalogenmethyl-Gruppe, insbesondere für eine Trifluormethyl-Gruppe, und R_9 für Wasserstoff oder für eine Methyl-Gruppe.

R_4 bedeutet in den zuvor genannten Formeln eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe oder eine



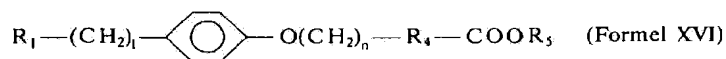
wobei R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden und Wasserstoff und/oder eine Methylgruppe sind;

R_5 eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe; m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, l eine ganze Zahl zwischen 0 und 4 und n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7.

Wie bereits vorstehend mehrfach beschrieben, besteht die Möglichkeit, den Alkansäureester der Formel XIII zur entsprechenden Säure zu hydrolysieren, mit einer entsprechenden Lauge unter Ausbildung des dementsprechenden Salzes umzusetzen oder in herkömmlicher Weise umzuestern.

Um aus dem Alkansäureester gemäß der vorstehend wiedergegebenen Formel XIII oder aus der entsprechenden Säure die erfindungsgemäß ebenfalls beanspruchte entsprechende Sulfonylverbindung herzustellen, kann man den Ester bzw. die Säure mit Wasserstoffperoxid im sauren Medium, beispielsweise in Anwesenheit von Ameisensäure oder Essigsäure, oxydieren.

Eine dritte Ausführungsvariante des erfindungsgemäßen Verfahrens, die zur Herstellung von speziellen Alkansäuren der nachfolgend wiedergegebenen Formel XVI dient,



geht von Arylalkylphenolen der allgemeinen Formel XVII aus.



Diese Arylalkylphenole (Formel XVII) werden dann mit einem Halogencarbonsäureester der vorstehend bereits beschriebenen Formel XIV in einem neutralen Lösungsmittel umgesetzt. Hierbei gelangt als neutrales

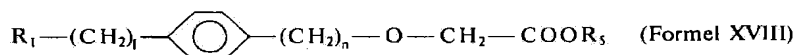


Lösungsmittel insbesondere Dimethylformamid zum Einsatz, das unter Zusatz insbesondere von Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat entsprechend basisch eingestellt ist.

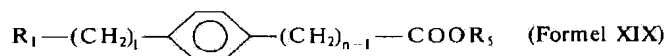
Der so hergestellte Arylalkylphenyloxyalkansäureester kann dann, falls erwünscht, hydrolysiert, verseift oder umgeestert werden, wie dies bereits vorstehend mehrfach beschrieben ist.

In den Formeln XVI und XVII haben R_1 , R_4 , R_5 , l und n die Bedeutungen, wie sie bereits vorstehend bei den Formeln XIII bis XV angegeben worden sind.

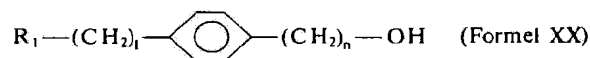
Eine weitere spezielle Verfahrensvariante des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung einer Alkansäure gemäß der nachfolgenden Formel XVIII



sieht vor, daß man einen ω -Arylalkansäureester der allgemeinen Formel XIX



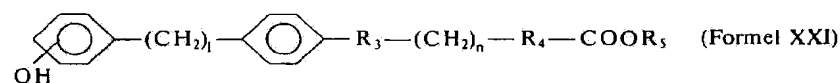
zu einem Alkohol gemäß der allgemeinen Formel XX hydriert.



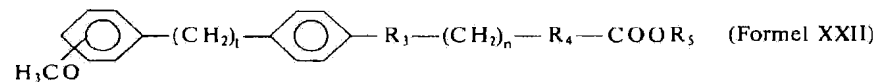
Anschließend wird dieser Alkohol gemäß der Formel XX mit Monobromessigsäure-Kaliumsalz in einer Lösung von tert.Kaliumbutylat und tert.Butanol umgesetzt, wobei in den Formeln XVIII bis XX R_1 , R_4 , R_5 , l und n die vorstehend bereits mehrfach angegebenen Bedeutungen haben.

Aus den Alkansäureester der Formel XVIII lassen sich dann in üblicher Weise die entsprechenden freien Säuren, die Salze oder durch Umesterung andere Ester herstellen.

Eine fünfte spezielle Ausführungsvariante des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung der nachfolgend wiedergegebenen Alkansäure gemäß der allgemeinen Formel XXI



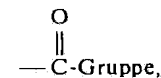
geht von Methoxyverbindungen der allgemeinen Formel XXII aus.



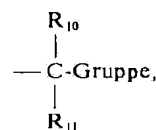
Diese Methoxyverbindungen der Formel XXII werden dann mit Pyridinhydrochlorid in der Wärme unter Ausbildung der gewünschten Verbindung umgesetzt.

In den zuvor genannten Formeln XXI und XXII bedeuten:

R_3 eine Einfachbindung, eine



Schwefel, Sauerstoff, eine Sulfonyl-Gruppe, eine NHCO-Gruppe oder eine CH_2 -Gruppe;
 R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe oder eine

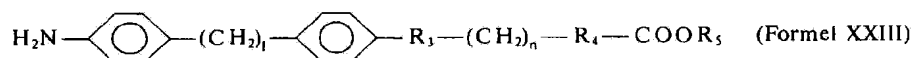


wobei R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff und/oder eine Methylgruppe bedeuten;
 R_5 eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe, oder ein Alkalimetall, insbesondere Natri-

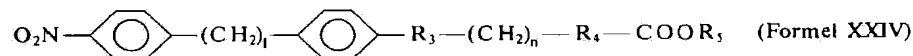


um oder Kalium und bei Formel XXI zusätzlich noch Wasserstoff;
l eine ganze Zahl zwischen 0 und 4; sowie
n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7.

Eine sechste Verfahrensvariante zur Herstellung von speziellen Alkansäuren der nachfolgend wiedergegebenen Formel XXIII,



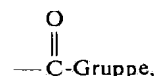
geht von Arylalkansäureestern aus, die an Nitrophenylalkanoylhalogengemische addiert werden. Die hierbei entstandenen Verbindungen werden dann zu den Nitrophenylalkylverbindungen gemäß Formel XXIV



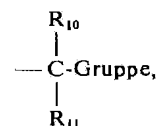
reduziert. Anschließend reduziert man die Nitroverbindung der Formel XXIV mit Zinndichlorid in einem niedrig siedenden Lösungsmittel unter Herstellung der Aminoverbindung gemäß Formel XXIII.

In den Formeln XXIII und XXIV bedeuten:

R_3 eine Einfachbindung, eine



Schwefel, Sauerstoff, eine Sulfonyl-Gruppe, eine NHCO-Gruppe oder eine CH_2 -Gruppe;
 R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe oder eine



wobei

R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff und/oder eine Methylgruppe bedeuten;

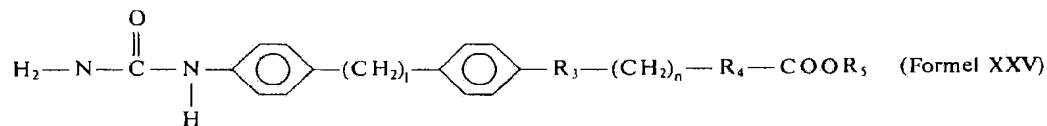
R_5 Wasserstoff, eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe, ein Alkalimetall, insbesondere Natrium oder Kalium;

l eine ganze Zahl zwischen 0 und 4; und

n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7.

In Weiterbildung des zuvor beschriebenen Verfahrens besteht die Möglichkeit, daß man die Aminoverbindung gemäß der Formel XXIII mit einem Aryl- oder Alkylsulfonsäurechlorid unter Ausbildung der entsprechend substituierten Aminoverbindung umsetzt.

Darüber hinaus sieht eine Weiterbildung der zuvor beschriebenen sechsten Verfahrensvariante vor, daß man die Aminoverbindung der allgemeinen Formel XXIII mit Kaliumisocyanat in wäßriger Essigsäurelösung unter Ausbildung der Ureidobenzylphenylalkansäure der allgemeinen Formel XXV



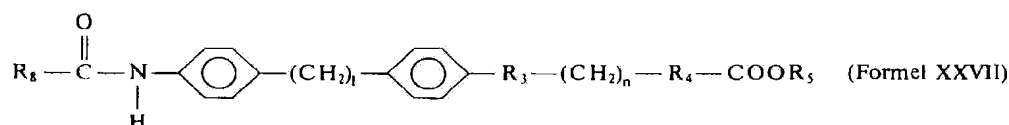
umsetzt, wobei R_3 , R_4 und R_5 in der Formel XXV die vorstehend bei der Formel XXIII angegebenen Bedeutung besitzen.

Weiterhin kann man auch die Aminoverbindung der allgemeinen Formel XXIII mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel XXVI

R_6-COCl (Formel XXVI)

Unter Ausbildung der entsprechenden Benzanilid-Verbindungen der allgemeinen Formel XXVII



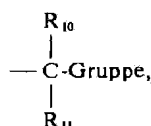


umsetzen.

In den Formeln XXVI und XXVII bedeuten:

R^3 eine Einfachbindung, eine $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -Gruppe,

Schwefel, Sauerstoff, eine Sulfonyl-Gruppe, eine NHCO-Gruppe oder eine CH_2 -Gruppe;
 R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe oder eine



wobei

R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff und/oder eine Methylgruppe bedeuten;

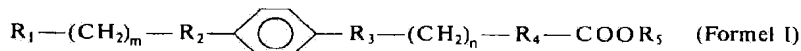
R_5 eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe;

R_8 eine Phenyl-, eine Methyl- oder Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe;

l eine ganze Zahl zwischen 0 und 4; und

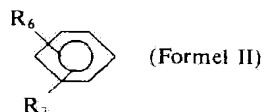
n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein pharmazeutisches Präparat. Hierbei weist das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat als pharmazeutischen Wirkstoff mindestens eine Verbindung der nachfolgend wiedergegebenen Formel I neben üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen auf.



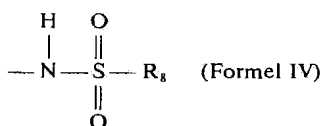
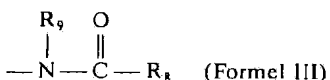
In der Formel I bedeuten

R_1 eine Pyridyl-, eine Chinolyl-, eine Naphthyl- oder eine Phenyl-Gruppe der allgemeinen Formel II,



worin

R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Dimethyl-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert. Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III oder IV bedeuten,



wobei

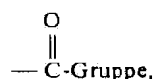
R_8 eine Phenyl-, eine Methyl- oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, und R_9 Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe sind;

R_2 eine Einfachbindung, eine

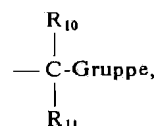




eine CH_2 -Gruppe oder eine $-\text{CHOH}$ -Gruppe;
 R_3 eine Einfachbindung, eine



Schwefel, Sauerstoff, eine Sulfonyl-Gruppe, eine NHCO -Gruppe oder eine CH_2 -Gruppe;
 R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe oder eine



wobei

R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff und/oder eine Methylgruppe bedeuten;
 R_5 Wasserstoff, eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe, oder ein Alkalimetall, insbesondere Natrium oder Kalium;
 m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3; und
 n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7.

Das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat, das mindestens einen Wirkstoff der vorstehend wiedergegebenen Formel I aufweist, zeigt eine stark entzündungshemmende Wirksamkeit, die sich insbesondere für die Behandlung von chronisch entzündlichen Prozessen und vorzugsweise zur Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises eignet.

Diese entzündungshemmende Wirksamkeit ist auf eine ausgeprägte Leukotrien A_4 -hydrolasehemmende Aktivität zurückzuführen. Diese Leukotrien A_4 -Hydrolase steuert die Biosynthese des Leukotrien B_4 aus Leukotrien A_4 , einem Metabolit der Arachidonsäure. Somit können insbesondere solche krankhaften Prozesse besonders wirksam gehemmt werden, die in einem Überangebot des Leukotrien B_4 ihre Ursache haben. Hierzu gehören insbesondere Psoriasis und andere Hautkrankheiten, entzündliche Darmläsionen, insbesondere des Dünndarmes, rheumatische Erkrankungen, insbesondere Arthritis, Allergien und Asthma.

Wie festgestellt werden konnte, bewirken die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Produkte eine ausgeprägte LTA_4 -Hydrolasehemmung, wie dies im einzelnen auch anhand der nachfolgend wiedergegebenen Tabelle 1 zu entnehmen ist.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate können enteral, so zum Beispiel oral oder rektal, sowie parenteral verabreicht werden. Vorteilhafterweise wird das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat in der Form von Einzeldosen gegeben, wobei die jeweilige Anwendungskonzentration üblicherweise zwischen 1 mg und 500 mg pro Dosis, vorzugsweise zwischen 10 mg und 150 mg pro Dosis, liegt. Hierbei kann ein derartiges Präparat als Tablette, Dragee, Kapsel, Suppositorium, Granulat, Lösung, Emulsion oder Suspension verabreicht werden.

Vorteilhafte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie der erfindungsgemäßen Verfahren sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie die Herstellung werden nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert. Die in den Ausführungsbeispielen angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Gerät MAT-311-A aufgenommen.

Zur Bestimmung der LTA_4 -Hydrolasehemmung und der LTB_4 -Produktion wurden nach Standardmethoden isolierte Schweinegranulozyten verwendet. 1×10^8 Zellen/ml wurden in Ca^{2+} -haltigem Phosphatpuffer suspendiert und in Abwesenheit bzw. Anwesenheit der Testsubstanz mit Arachidonsäure und Calcium-Ionophor A 23187 inkubiert. Nach fünf Minuten wurden die von der Arachidonsäure abstammenden Produkte aus dem angesäuerten Inkubationsmedium extrahiert und mit einem für die Trennung der 5,12-Dihydroxy-eicosatetraensäuren geeigneten Laufmittel mittels HPLC getrennt (P. Kuhl et al., Prostaglandis 28, S. 783, 1984).



Tabelle 1

Hemmung der Leukotrien-B₄-Bildung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei einer Konzentration von 20 µmol/l

Verbindungen gemäß Beispiel	Hemmung %
1	79
8	73
10	73
11	69
17	89
20	100
23	78
26	76
31	85
39	74
42	69

Bei den nachfolgenden Ausführungsbeispielen bedeutet jeweils Schmp. die Abkürzung für Schmelzpunkt.

Beispiel 1

7-(4-Benzylphenyl)-heptansäure

a) 7-Oxo-7-(4-benzylphenyl)-heptansäureethylester

5 g Heptandisäure-ethylester-chlorid (hergestellt nach Wilds et al., J. Am. Chem. Soc. 70 (1948, 2427), 3,66 g Diphenylmethan und 80 ml 1,2-Dichlorethan werden vorgelegt und auf -10°C abgekühlt. Anschließend wird langsam und portionsweise Aluminiumtrichlorid innerhalb 90 Minuten so zugegeben, daß die Temperatur nicht über -10°C steigt. Dann wird die Mischung auf 300 ml Eiswasser gegossen und mit Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30-60 m; Hexan/Essigsäureethylester 85/15) gereinigt. Ausbeute: 3,4 g (46%) Öl.

b) 7-(4-Benzylphenyl)-heptansäure

3,4 g 7-Oxo-7-(4-benzylphenyl)-heptansäureethylester (Beispiel 1a), 1 g Hydrazinhydrat, 2,24 g Kaliumhydroxid und 100 ml Triethylenglykol werden vorgelegt und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird bei 220°C langsam ein Gemisch aus Hydrazin und Wasser abdestilliert (3 Stunden). Die Lösung wird abgekühlt, mit 100 ml Eiswasser hydrolysiert, mit Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird aus Petrolether umkristallisiert. Ausbeute: 1,35 g (56%) mit Schmp. 57°C, IR (in KBr): 1712 cm⁻¹.

Beispiel 2

7-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]heptansäure

a) 7-Oxo-7-[4-(3-phenylpropyl)-phenyl]-heptansäureethylester

13 g Aluminiumtrichlorid werden in 100 ml 1,2-Dichlorethan suspendiert und auf -15°C abgekühlt. Eine Lösung von 10 g Heptandisäure-ethylester-chlorid und 15 g 1,3-Diphenylpropan in 50 ml 1,2-Dichlorethan wird innerhalb 40 Minuten so zugegeben, daß die Temperatur nicht über -10°C steigt. Dann wird die Mischung auf 150 ml Eiswasser gegossen und mit Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Überschuß an 1,3-Diphenylpropan wird durch eine Vakuumdestillation abgetrennt und der Rückstand wird durch Kieselgelfiltration gereinigt. Ausbeute: 13 g (71%) Öl.



b) 7-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-heptansäure

Analoge Beispiele 1b aus:

9 g 7-Oxo-7-[4-(3-(3-phenylpropyl)-phenyl)]-heptansäure-ethylester

2,5 g Hydrazinhydrat

5,6 g Kaliumhydroxid

250 ml Triethylenglykol

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 1/1)

Ausbeute: 5,6 g (69%), Gelbliche Kristalle mit Schmp. 35—36°C,

IR (in KBr): 1704 cm⁻¹.

Beispiel 3

7-Oxo-7-[4-(3-phenylpropyl)-phenyl]-heptansäure

Eine Mischung aus 10 ml Ethanol, 0,86 g Kaliumhydroxid, 5 ml Wasser und 5 g 7-Oxo-7-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-heptansäureethylester (Beispiel 2a) wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester gewaschen, mit Salzsäure auf pH 1 eingestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird aus Hexan/Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 1,5 g (32%), Gelbliche Kristalle mit Schmp. 86°C,

IR (in KBr): 1706 cm⁻¹ (s), 1683 cm⁻¹ (s).

Beispiel 4

6-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-hexansäure

a) 6-Oxo-6-[4-(3-phenylpropyl)-phenyl]-hexansäureethylester

Analog Beispiel 2a aus:

9 g Hexandisäure-ethylester-chlorid (hergestellt nach Archer et al., J. Am. Chem. Soc. 66(1944), 1656)

18,7 g 1,3-Diphenylpropan

17,8 g Aluminiumtrichlorid

200 ml 1,2-Dichlorethan

Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 11,5 g (57%) Öl.

b) 6-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-hexansäure

Analog Beispiel 1b aus:

6,5 g 6-Oxo-6-[4-(3-phenylpropyl)-phenyl]-hexansäureethylester

1,85 g Hydrazinhydrat

4,2 g Kaliumhydroxid

150 ml Triethylenglykol

Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Dichlormethan/Methanol 99/1) gereinigt.

Ausbeute: 3,3 g (58%), Gelbliche Kristalle mit Schmp. 41—42°C,

IR (in KBr): 1693 cm⁻¹.

Beispiel 5

6-Oxo-6-[4-(3-phenylpropyl)-phenyl]-hexansäure

Analog Beispiel 3 aus:

5 g 6-Oxo-6-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-hexansäure-ethylester

3,6 ml 6molarer Natriumhydroxidlösung

50 ml Ethanol

Ausbeute: 3 g (65%), Beige Kristalle mit Schmp. 67—68°C,

IR (in KBr): 1679 cm⁻¹ (s), 1692 cm⁻¹ (s).

Beispiel 6

8-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-octansäure

a) 8-Oxo-8-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-octansäureethylester



Analog Beispiel 2a aus:

12,7 g Aluminiumtrichlorid

100 ml 1,2-Dichlorethan

10 g Octandisäuremethylesterchlorid (hergestellt nach Morgan und Walton, J. Chem. Soc. 1935, 292) und 13,4 g

5 1,3-Diphenylpropan in 50 ml 1,2-Dichlorethan gelöst.

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 9/1).

Ausbeute: 12,5 g (72%) Öl.

8-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-octansäure

10

Analog Beispiel 1b aus:

12,5 g 8-Oxo-8-[4-(3-Phenylpropyl)-phenyl]-octansäureethylester

3,3 g Hydrazinhydrat

7,4 g Kaliumhydroxid

15 200 ml Triethylenglykol

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Dichlormethan/Methanol 99/1).

Ausbeute: 6,8 g (41%). Gelbliche Kristalle mit Schmp. 43—45°C

IR (in KBr): 1692 cm⁻¹

20

Beispiel 7

7-(4-Biphenyl)-heptansäuren

a) 7-(4-Biphenyl)-7-oxo-heptansäureethylester

25

6,5 g Aluminiumtrichlorid werden in 150 ml 1,2-Dichlorethan suspendiert und auf Raumtemperatur mit 3,7 g Biphenyl versetzt. Nach einer Stunde wird innerhalb 1 Stunde eine Lösung von 5 g Heptandisäureethylesterchlorid in 10 ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Dann wird die Mischung 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, auf 150 ml Eiswasser gegossen und mit Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Hexan/Essigsäureethylester 8/2) gereinigt.

30

Ausbeute: 1,09 g (24%) Öl.

35

b) 7-(4-Biphenyl)-heptansäure

Analog Beispiel 1b aus:

1,9 g 7-(4-Biphenyl)-7-oxo-heptansäureethylester

0,6 g Hydrazinhydrat

40 1,2 g Kaliumhydroxid

100 ml Triethylenglykol

Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Hexan-Essigsäureethylester 8-2) gereinigt.

Ausbeute: 0,8 g (47%). Gelbliche Kristalle mit Schmp. 102°C,

IR (in KBr): 1699 cm⁻¹.

45

Beispiel 8

7-[4-(2-Phenylacetyl)-phenyl]-heptansäure

50

a) 7-[4-(2-Phenylacetyl)-phenyl]-heptansäureethylester

33 g Aluminiumtrichlorid werden in 200 ml 1,2-Dichlorethan suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von 15,3 g 2-Phenylacetylchlorid und 24,8 g 7-Phenylheptansäureethylester in 30 ml 1,2-Dichlorethan wird innerhalb 1 Stunde so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 0°C steigt. Dann wird die Mischung mit 33 ml gesättigter Natriumchloridlösung langsam bei 0°C hydrolysiert, filtriert und der Rückstand wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 95/5) gereinigt.

55

Ausbeute: 14,8 g (46%) Öl.

60

7-[4-(2-Phenylacetyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 3 aus:

65 5 g 7-[4-(2-Phenylacetyl)-phenyl]-heptansäureethylester

0,9 g Natriumhydroxid in 25 ml Wasser gelöst

25 ml Ethanol

Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.



DE 41 21 849 A1

Ausbeute: 2,4 g (52%) Weiße Kristalle mit Schmp. 111—112°C,
IR (in KBr): 1709 cm⁻¹ (s), 1685 cm⁻¹ (s).

Beispiel 9

7-[4-(2-Phenylethyl)-phenyl]-heptansäure

5

Analog Beispiel 1b aus:

7,8 g 7-[4-(2-Phenylacetyl)-phenyl]-heptansäureethylester (Beispiel 8a)

2,2 g Hydrazinhydrat

5 g Kaliumhydroxid

100 ml Triethylenglykol

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 1/1). Der Rückstand wird aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,5 g (22%) Weiße Kristalle mit Schmp. 90°C,

IR (in KBr): 1708 cm⁻¹.

10

15

Beispiel 10

7-[4-(4-Chlorbenzyl)-phenyl]-heptansäure

20

a) 7-[4-(4-Chlorbenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester

10 g 4-Chlorbenzoylchlorid, 23 g Aluminiumtrichlorid und 180 ml 1,2-Dichlorethan werden vorgelegt und auf —5°C abgekühlt. Anschließend wird langsam innerhalb 3 Stunden eine Lösung von 13,4 g 7-Phenylheptansäureethylester in 100 ml 1,2-Dichlorethan so zugetropft, daß die Temperatur nicht über —5°C steigt. Dann wird die Mischung 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, bei 0°C mit 12 ml NaCl-gesättigtem Wasser und 300 ml Wasser hydrolysiert und abfiltriert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 6,7 g (31,3%) Öl.

25

30

b) 7-[4-(4-Chlorbenzyl)-phenyl]-heptansäure

35

Analog Beispiel 1b aus:

6,7 g 7-[4-(4-Chlorbenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester

1,8 g Hydrazinhydrat

4 g Kaliumhydroxid

120 ml Triethylenglykol

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Dichlormethan/Methanol 98/2). Der Rückstand wird aus Hexan/Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 1,65 g (30%) Weiße Kristalle mit Schmp. 58—59°C,

IR (in KBr): 1697 cm⁻¹.

40

45

Beispiel 11

7-[4-(4-Methoxybenzyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(4-Methoxybenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester

50

Analog Beispiel 10a aus:

4,4 g 4-Methoxybenzoylchlorid

8,5 g Aluminiumtrichlorid

100 ml 1,2-Dichlorethan

5 g 7-Phenylheptansäureethylester in 50 ml 1,2-Dichlorethan

Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Aluminiumoxid; Hexan/Essigsäureethylester 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 2,1 g (27%) Öl.

55

60

b) 7-[4-(4-Methoxybenzyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 1b aus:

2,1 g 7-[4-(4-Methoxybenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester

0,6 g Hydrazinhydrat

1,3 g Kaliumhydroxid

150 ml Triethylenglykol

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan-Essigsäureethylester-Essigsäure

65



7/3/0,05). Der Rückstand wird aus Hexan umkristallisiert.
Ausbeute: 0,5 g (25%). Weiße Kristalle mit Schmp. 57—68°C,
IR (in KBr): 1696 cm^{-1} .

Beispiel 12

7-[4-(4-t-Butylbenzyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(4-t-Butylbenzyl)-phenyl]-heptansäureethylester

Analog Beispiel 10a aus:
8 g 4-t-Butylbenzoylchlorid
12,2 g Aluminiumtrichlorid
200 ml 1,2-Dichlorethan
20 ml Nitromethan

8,6 g 7-Phenylheptansäureethylester in 100 ml 1,2-Dichlorethan

Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Diethylether 84% 16) gereinigt.

Ausbeute: 10,2 g (70%) Öl.

b) 7-[4-(4-t-Butylbenzyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 1b aus:

6,7 g 7-[4-(4-t-Butylbenzyl)-phenyl]-heptansäureethylester

3,4 g Hydrazinhydrat

5,1 g Kaliumhydroxid

150 ml Triethylenglykol

Der Rückstand wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 5,1 g (64%). Gelbliche Kristalle mit Schmp. 61—63°C,

IR (in KBr): 1704 cm^{-1} .

Beispiel 13

7-[4-(4-Dimethylaminobenzyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(4-Dimethylaminobenzyl)-phenyl]-heptansäureethylester

Analog Beispiel 10a aus:

3,8 g 4-Dimethylaminobenzoylchlorid

7 g Aluminiumtrichlorid

250 ml 1,2-Dichlorethan

5 g 7-Phenylheptansäureethylester in 100 ml 1,2-Dichlorethan

Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Diethylether 8/2) gereinigt.

Ausbeute: 2,7 g (34%) Öl.

b) 7-[4-(4-Dimethylaminobenzyl)-phenyl]-heptansäureethylester

2,2 g 7-[4-(4-Dimethylaminobenzyl)-phenyl]-heptansäureethylester wird in 20 ml Trifluoressigsäure vorgelegt und 1,6 g Triethylsilan zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 80 Stunden auf Raumtemperatur nachgerührt, unter Eiskühlung mit 10 ml Wasser hydrolysiert und langsam mit 2-molarer Natriumhydroxidlösung auf pH 11 eingestellt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 80 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird bei 70°C im Hochvakuum getrocknet und durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 μm ; Hexan/Aceton 95/5) gereinigt.

Ausbeute: 1,3 g (62%) Öl.

c) 7-[4-(4-Dimethylaminobenzyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 3 aus:

1,3 g 7-[4-(4-Dimethylaminobenzyl)-phenyl]-heptansäureethylester

0,4 g Kaliumhydroxid

5 ml Ethanol

5 ml Wasser

Der Rückstand wird aus Hexan/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 0,67 g (56%). Weiße Kristalle mit Schmp. 95—96°C,

IR (in KBr): 1698 cm^{-1} .



Beispiel 14

7-[4-(2-Chlorbenzoyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(2-Chlorbenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester 5

Analog Beispiel 10a aus:
 16,5 g 2-Chlorbenzoylchlorid
 28,6 g Aluminiumtrichlorid
 200 ml 1,2-Dichlorethan

20 g 7-Phenylheptansäureethylester in 100 ml 1,2-Dichlorethan

Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Diethylether 8/2) gereinigt.

Ausbeute: Rohöl 23,7 g (62%).

b) 7-[4-(2-Chlorbenzoyl)-phenyl]-heptansäure 15

Analog Beispiel 3 aus:

22 g 7-[4-(2-Chlorbenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester

6,6 g Kaliumhydroxid

150 ml Ethanol

70 ml Wasser

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester/Essigsäure 63/35/0,05). Der Rückstand wird aus Hexan/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 11,7 g (57,5%). Weiße Kristalle mit Schmp. 85°C.

IR (in KBr): 1704 cm⁻¹ (s), 1662 cm⁻¹ (s), 1603 cm⁻¹ (s).

Beispiel 15

7-[4-(2-Chlorbenzyl)-phenyl]-heptansäure 30

Analog Beispiel 13b aus:

2 g 7-[4-(2-Chlorbenzoyl)-phenyl]-heptansäure (Beispiel 14)

4,5 ml Trifluoressigsäure

1 ml Triethylsilan

Der Rückstand wird aus Hexan-Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 0,6 g (31%). Weiße Kristalle mit Schmp. 68—69°C.

IR (in KBr): 1708 cm⁻¹.

Beispiel 16

7-[4-(4-Nitrobenzyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(4-Nitrobenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester 45

Analog Beispiel 1a aus:

4,25 g 7-Phenylheptansäureethylester

5 g 4-Nitrobenzoylchlorid

110 ml eines Gemisches aus 1,2 Dichlorethan/Nitromethan 10/1

5 g Aluminiumtrichlorid

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 85/15).

Ausbeute: 5,1 g (73,5%) Öl.

b) 7-[4-(4-Nitrobenzyl)-phenyl]-heptansäureethylester 55

Analog Beispiel 13b aus:

5,1 g 7-[4-(4-Nitrobenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester

15 ml Trifluoressigsäure

5,1 ml Triethylsilan

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 9/1).

Ausbeute: 4,2 g (85,5%) Öl.

c) 7-[4-(4-Nitrobenzyl)-phenyl]-heptansäure

2 g 7-[4-(4-Nitrobenzyl)-phenyl]-heptansäureethylester, 4 ml 10N Salzsäurelösung, 4 ml Wasser werden vorgelegt und 77 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Mischung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird aus Hexan/Essigsäureethylester umkristallisiert.



DE 41 21 849 A1

Ausbeute: 1,2 g (64,9%). Gelbliche Kristalle mit Schmp. 94—96°C,
IR (in KBr): 1708 cm⁻¹ (s), 1512 cm⁻¹ (s).

Beispiel 17

7-[4-(4-Aminobenzyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 1b aus:

7,1 g 7-[4-(4-Nitrobenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester (Beispiel 16a)

1,9 g Hydrazinhydrat

4,2 g Kaliumhydroxid

100 ml Triethylenglykol

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester/Essigsäure 55/45/0,04). Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2 g (35%). Weißliche Kristalle mit Schmp. 126—127°C,
IR (in KBr): 1703 cm⁻¹.

Beispiel 18

7-[4-(4-Benzoylaminobenzyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(4-Nitrobenzoyl)-phenyl]-heptansäuremethylester

Analog Beispiel 1a aus:

20 g 7-Phenylheptansäuremethylester (hergestellt nach Huisgen et al., Liebigs Ann. der Chemie 586 (1954), 52)

25 g 4-Nitrobenzoylchlorid

290 ml eines Gemisches aus 1,2 Dichlorethan/Nitromethan 6/1

30 g Aluminiumtrichlorid

Der feste Rückstand wird aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 22,2 g (67%). Gelbe Kristalle mit Schmp. 65—67°C.

b) 7-[4-(4-Nitrobenzyl)-phenyl]-heptansäuremethylester

Analog Beispiel 13b aus:

22 g 7-[4-(4-Nitrobenzoyl)-phenyl]-heptansäuremethylester

70 ml Trifluoressigsäure

17,4 ml Triethylsilan

Rohausbeute: 22 g (100%). Rosa Feststoff mit Schmp. 40—45°C.

c) 7-[4-(4-Aminobenzyl)-phenyl]-heptansäuremethylester

19,9 g 7-[4-(4-Nitrobenzyl)-phenyl]-heptansäuremethylester, 53,2 g Zinndichlorid, 300 ml Methanol werden vorgelegt und 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wird die Mischung auf 200 g Eis gegossen, mit 2N Natriumhydroxidlösung auf pH 5 eingestellt, und das Methanol wird unter Vakuum eingeeengt. Die wäßrige Phase wird mit 6N Natriumhydroxidlösung auf pH 11 eingestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 4/6) gereinigt.

Ausbeute: 11 g (60%) Öl.

d) 7-[4-(4-Benzoylaminobenzyl)-phenyl]-heptansäuremethylester

2 g 7-[4-(4-Aminobenzyl)-phenyl]-heptansäuremethylester, 0,8 ml Triethylamin, 1 Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin und 30 ml Chloroform werden bei Raumtemperatur vorgelegt und mit einer Lösung von 0,84 g Benzoylchlorid in 10 ml Chloroform versetzt. Die Mischung wird 50 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, dann mit 50 ml Wasser hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird aus Hexan/Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 1,7 g (66%). Beige Kristalle mit Schmp. 105°C.

e) 7-[4-(4-Benzoylaminobenzyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 3 aus:

2,07 g 7-[4-(4-Benzoylaminobenzyl)-phenyl]-heptansäuremethylester

6 ml 2molarer Natriumhydroxidlösung

10 ml Ethanol

3 ml Wasser



DE 41 21 849 A1

Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 1,47 g (72,9%). Weiße Kristalle mit Schmp. 168—170°C,
IR (in KBr): 1699 cm⁻¹ (s), 1658 cm⁻¹ (s), 1529 cm⁻¹ (s).

Beispiel 19

7-[4-(4-Acetylamino-benzyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(4-Acetylamino-benzyl)-phenyl]-heptansäuremethylester

Analog Beispiel 18d aus:
2 g 7-[4-(4-Aminobenzyl)-phenyl]-heptansäuremethylester (Beispiel 18c)
0,44 g Acetylchlorid
0,8 ml Triethylamin
1 Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin
30 ml Chloroform

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 1/5).
Ausbeute: 1,47 g (67%). Weißer Feststoff mit Schmp. 78—80°C.

b) 7-[4-(4-Acetylamino-benzyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 3 aus:
1,47 g 7-[4-(4-Acetylamino-benzyl)-phenyl]-heptansäuremethylester
3 ml 2molarer Natriumhydroxid-Lösung
15 ml Ethanol
6 ml Wasser

Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester umkristallisiert.
Ausbeute: 0,83 g (58,8%). Weißliche Kristalle mit Schmp. 116°C,
IR (in KBr): 1703 cm⁻¹ (s), 1658 cm⁻¹ (s), 1534 cm⁻¹ (s).

Beispiel 20

7-[4-(4-Ureidobenzyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(4-Ureidobenzyl)-phenyl]-heptansäuremethylester

2 g 7-[4-(4-Aminobenzyl)-phenyl]-heptansäuremethylester (Beispiel 18c), 8 ml Essigsäure und 2 ml Wasser werden vorgelegt und eine Lösung von 0,5 g Kaliumisocyanat in 10 ml Wasser zugetropft. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 30 Minuten nachgerührt, mit 50 g Eis hydrolysiert und 30 Minuten intensiv gerührt. Ein Feststoff fällt aus. Dieser wird abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert.
Ausbeute: 1,3 g (60%). Beige Kristalle mit Schmp. 155—160°C.

b) 7-[4-(4-Ureidobenzyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 3 aus:
1,6 g 7-[4-(4-Ureidobenzyl)-phenyl]-heptansäuremethylester
4 ml 2molarer Natriumhydroxid-Lösung
9 ml Ethanol
5 ml Wasser

Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester umkristallisiert.
Ausbeute: 0,22 g (14,3%). Weißliche Kristalle mit Schmp. 186—187°C,
IR (in KBr): 1713 cm⁻¹ (s), 1670 cm⁻¹ (s), 1595 cm⁻¹ (s), 1543 cm⁻¹ (s).

Beispiel 21

7-[4-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-phenyl]-heptansäuremethylester

Analog Beispiel 18d aus:
0,7 g 7-[4-(4-Aminobenzyl)-phenyl]-heptansäuremethylester (Beispiel 18c)
0,6 g Methansulfonsäurechlorid
0,6 ml Triethylamin
1 Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin
10 ml Chloroform

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan-Essigsäureethylester 75/25).
Ausbeute: 0,4 g (47%). Weißlicher Feststoff mit Schmp. 80—81°C.



b) 7-[4-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-phenyl]-heptansäure

Analoges Beispiel 3 aus:

0,4 g 7-[4-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-phenyl]-heptansäuremethylester

50 g Natriumhydroxid

3 ml Ethanol

3 ml Wasser

Ausbeute: 0,27 g (70%). Weiße Kristalle mit Schmp. 158—159°C,

IR (in KBr): 1694 cm^{-1} (s), 1325 cm^{-1} (s), 1146 cm^{-1} (s).

Beispiel 22

7-[4-(4-Hydroxybenzyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(4-Methoxybenzyl)-phenyl]-heptansäureethylester

Analog Beispiel 13b aus:

3,38 g 7-[4-(4-Methoxybenzyl)-phenyl]-heptansäureethylester (Beispiel 11a)

14 ml Trifluoressigsäure

3,7 ml Triethylsilan

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Aceton 10/0,25).

Ausbeute: 2,65 g (82%) Öl.

b) 7-[4-(4-Hydroxybenzyl)-phenyl]-heptansäure

2,6 g 7-[4-(4-Methoxybenzyl)-phenyl]-heptansäureethylester werden mit 21,7 g Pyridin-Hydrochlorid 5 Stunden auf 180°C erhitzt. Der Kolbeninhalt wird dann mit 60 ml Wasser hydrolysiert und fünfmal mit je 80 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird aus Ethanol-Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 2,2 g (83%). Gelbliche Kristalle mit Schmp. 112—113°C,

IR (in KBr): 1701 cm^{-1} .

Beispiel 23

7-[4-(4-Methylaminobenzyl)-phenyl]-heptansäure

a) N-Methyl-4-trifluoracetamidobenzoessäure

10 g 4-Methylaminobenzoessäure und 50 ml absolutes Tetrahydrofuran werden vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Dann werden 12 ml Trifluoressigsäureanhydrid langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft.

Ausbeute: 15 g (97%). Beiger Feststoff.

b) N-Methyl-4-trifluoracetamidobenzoessäure

15 g N-Methyl-4-trifluoracetamidobenzoessäure, 6,1 ml Thionylchlorid und 0,5 ml Dimethylformamid werden vorgelegt und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Der Überschuß von Thionylchlorid wird unter Vakuum abgetrennt. Das flüssige Rohprodukt wird im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 11,35 g (67%). Gelblicher Feststoff mit Schmp. 64°C.

c) N-Methyl-7-[4-(4-trifluoracetamidobenzyl)-phenyl]-heptansäureethylester

Analog Beispiel 10a aus:

5 g N-Methyl-4-trifluoracetamidobenzoessäurechlorid

9,5 g Aluminiumtrichlorid

150 ml 1,2-Dichlorethan

15 ml Nitromethan

4,2 g 7-Phenylheptansäureethylester in 50 ml 1,2-Dichlorethan

Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Aceton 8/2) gereinigt.

Ausbeute: 3,3 g (40%) Öl.

b) 7-[4-(4-Methylaminobenzyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 1b aus:



DE 41 21 849 A1

3,3 g N-Methyl-7-[4-(4-trifluoracetamidobenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester
1,1 ml Hydrazinhydrat
1,7 g Kaliumhydroxid
20 ml Triethylenglykol

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Aceton 7/3). Der Rückstand wird aus Hexan-Diethylester umkristallisiert. 5

Ausbeute: 0,94 g (39,6%). Weiße Kristalle mit Schmp. 74—75°C,
IR (in KBr): 1698 cm⁻¹.

Beispiel 24 10

7-[4-(4-Methylbenzoyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(4-Methylbenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester 15

Analog Beispiel 10a aus:

15 g 4-Methylbenzoesäurechlorid

27,2 g Aluminiumtrichlorid

400 ml 1,2-Dichlorethan

22,8 g 7-Phenylheptansäureethylester in 100 ml 1,2-Dichlorethan 20

Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 13 g (Rohprodukt) Öl.

b) 7-[4-(4-Methylbenzoyl)-phenyl]-heptansäure 25

Analog Beispiel 3 aus:

13 g 7-[4-(4-Methylbenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester

10 ml 2N Natriumhydroxidlösung

5 ml Ethanol

20 ml Wasser 30

Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester/Essigsäure 7/3/0,04) gereinigt.

Ausbeute: 4,4 g (73%). Gelber Feststoff.

c) 7-[4-(4-Methylbenzoyl)-phenyl]-heptansäure 35

Analog Beispiel 1b aus:

4 g 7-[4-(4-Methylbenzoyl)-phenyl]-heptansäure

1,24 g Hydrazinhydrat

2,77 g Kaliumhydroxid 40

100 ml Triethylenglykol

Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,65 g (17%). Weiße Kristalle mit Schmp. 76—77°C,

IR (in KBr): 1700 cm⁻¹. 45

Beispiel 25

7-[4-(4-Trifluormethylbenzoyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(4-Trifluoromethylbenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester 50

Analog Beispiel 1a aus:

10,7 g 7-Phenylheptansäureethylester

10 g 4-Trifluormethylbenzoylchlorid

220 ml eines Gemisches aus 1,2-Dichlorethan/Nitromethan 10/1 55

13,4 g Aluminiumtrichlorid

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 12/1).

Ausbeute: 5,4 g (29%) Öl.

b) 7-[4-(4-Trifluormethyl-hydroxybenzyl)-phenyl]-heptansäureethylester 60

Eine Mischung aus 1 g 7-[4-(4-Trifluormethylbenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester, 0,1 g Natriumborhydrid und 50 ml Tetrahydrofuran wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird auf 50 ml Wasser gegossen, mit Salzsäure auf pH 1 eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft.

Ausbeute: 0,93 g (92,5%) Öl. 65



c) 7-[4-(4-Trifluormethylbenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester

Zu 15 ml Trifluoressigsäure wird bei 15°C portionsweise 0,43 g Natriumborhydrid und dann 0,93 g 7-[4-(4-Trifluormethyl-hydroxybenzyl)-phenyl]-heptansäureethylester gegeben. Die Mischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, mit 20 ml Wasser langsam hydrolysiert, unter Eiskühlung mit 2N Natriumhydroxidlösung auf pH 11 eingestellt, mit NaCl gesättigt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 97/3) gereinigt.

Ausbeute: 0,59 g (61,2%) Öl

d) 7-[4-(4-Trifluormethylbenzyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 3 aus:

1,6 g 7-[4-(4-Trifluormethylbenzyl)-phenyl]-heptansäureethylester
0,18 g Natriumhydroxid
30 ml Ethanol

Der Rückstand wird aus Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 0,6 g (53,8%). Weiße Kristalle mit Schmp. 63—65°C,

IR (in KBr): 1716 cm⁻¹.

Beispiel 26

7-[4-(2-Pyridylmethyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-Oxo-7-[4-(2-pyridylmethyl)-phenyl]-Heptansäureethylester

28 g Aluminiumtrichlorid werden in 150 ml 1,2-Dichlorethan suspendiert, auf 0°C abgekühlt und mit 12 g Heptandisäure-ethylester-chlorid versetzt. Eine Lösung von 10 g 2-Benzylpyridin in 30 ml 1,2-Dichlorethan wird innerhalb 1 Stunde so zugegeben, daß die Temperatur nicht über 0°C steigt. Dann wird die Mischung 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, auf 150 ml Eiswasser gegossen und mit Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt, und die wäßrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 6/4) gereinigt.

Ausbeute: 3 g (14,8%) Öl.

b) 7-[4-(2-Pyridylmethyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 1b aus:

8 g 7-Oxo-7-[4-(2-pyridylmethyl)-phenyl]-heptansäureethylester
3,6 g Hydrazinhydrat
5,4 g Kaliumhydroxid
200 ml Triethylenglykol

Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 2,65 g (60%). Weiße Kristalle mit Schmp. 74—75°C,

IR (in KBr): 1692 cm⁻².

Beispiel 27

7-[4-[2-(3-Pyridyl)-ethyl]-phenyl]-heptansäure

a) 3-(2-Phenylethyl)-pyridin

Analog Beispiel 1b aus:

50 g 2-Phenyl-1-(3-pyridyl)-ethanon (C.A. 57,8540 h)
48 ml Hydrazinhydrat
57 g Kaliumhydroxid
350 ml Triethylenglykol

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 98/2).
Ausbeute: 10 g (22%) Feststoff mit Schmp. 30°C.

b) 7-Oxo-7-[4-[2-(3-Pyridyl)-ethyl]-phenyl]-heptansäureethylester

Analog Beispiel 26a aus:

10 g Aluminiumchlorid
5 g Heptandisäure-ethylester-chlorid
4 g 3-(2-Phenylethyl)-pyridin



DE 41 21 849 A1

100 ml 1,2-Dichlorethan

Das Rohprodukt (7,9 g) wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

c) 7-[4-[2-(3-Pyridyl)-ethyl]-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 1b aus:

7,9 g Rohprodukt Beisp. 7b

6 g Hydrazinhydrat

9 g Kaliumhydroxid

80 ml Triethylenglykol

Reinigung durch Umkristallisation aus Essigsäureethylester.

Ausbeute: 3 g (44%). Weiße Kristalle mit Schmp. 108°C,

IR (in KBr): 1703 cm^{-1} .

Beispiel 28

7-(4-Nicotinoyl-phenyl)-heptansäure

a) 7-(4-Nicotinoyl-phenyl)-heptansäureethylester

Zu einer Mischung aus 9 g Nicotinsäurechlorid und 270 ml 1,2-Dichlorethan werden bei 5°C 15 g 7-Phenylheptansäureethylester in 15 Minuten zugetropft. 26,5 g Aluminiumchlorid werden in 15 Minuten bei der gleichen Temperatur portionsweise zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung 2,5 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen wird auf 1,2 l Eiswasser gegeben und nach Zugabe von 100 g Titriplex III mit verdünnter Natronlauge auf pH 6,8 eingestellt. Die Mischung wird zweimal mit je 500 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Diethylether/Petrolether 80/20) gereinigt. Ausbeute: 7,4 g (34%) Öl.

b) 7-(4-Nicotinoyl-phenyl)-heptansäure

Eine Mischung aus 7,4 g 7-(4-Nicotinoyl-phenyl)-heptansäureethylester, 140 ml Ethanol und 2,6 g Natriumhydroxid wird 5 Stunden bei 60°C gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand in 150 ml Wasser aufgenommen und zweimal mit je 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die Wasserphase wird anschließend durch Zugabe von 2N-Salzsäure bei 4°C auf pH 6,8 eingestellt, der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 6 g (88%). Hellgelber Feststoff mit Schmp. 162°C, IR (in KBr): 1709 cm^{-1} , 1652 cm^{-1} .

Beispiel 29

7-[4-(3-Pyridylmethyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 1b aus:

3,8 g 7-(4-Nicotinoyl-phenyl)-heptansäure

2,3 g Hydrazinhydrat

3,4 g Kaliumhydroxid

30 ml Triethylenglykol

Reinigung durch Umkristallisation aus Essigsäureethylester

Ausbeute: 1,5 g (42%). Hellgelbe Kristalle mit Schmp. 120—121°C,

IR (in KBr): 1709 cm^{-1} .

Beispiel 30

7-[4-(4-Pyridylmethyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(3-Pyridylcarbonyl)-phenyl]-heptansäureethylester

Analog Beispiel 10a aus:

10 g Pyridin-4-carbonsäurechlorid-hydrochlorid

18,6 g Aluminiumtrichlorid

250 ml 1,2-Dichlorethan

13,2 g 7-Phenylheptansäureethylester in 50 ml 1,2-Dichlorethan

Ausbeute: 16 g (85%) Öl.

b) 7-[4-(4-Pyridylmethyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 1b aus:



DE 41 21 849 A1

9 g 7-[4-(3-Pyridylcarbonyl)-phenyl]-heptansäureethylester
5 ml Hydrazinhydrat
6 g Kaliumhydroxid
200 ml Triethylenglykol

- 5 Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert.
Ausbeute: 2,61 g (32,5%). Beige Kristalle mit Schmp. 119—120°C,
IR (in KBr): 1702 cm⁻¹.

Beispiel 31

10 7-[4-(3-Chinolylmethyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(3-Chinolylcarbonyl)-phenyl]-heptansäureethylester

15 Analog Beispiel 26a aus:

31 g Aluminiumchlorid
15 g Chinolin-3-carbonsäurechlorid-hydrochlorid
12,9 g 7-Phenylheptansäureethylester in 100 ml 1,2-Dichlorethan
200 ml 1,2-Dichlorethan

- 20 Reinigung durch Flachsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 8/2).
Ausbeute: 2,6 g (13%) Öl.

b) 7-[4-(3-Chinolylmethyl)-phenyl]-heptansäure

25 Analog Beispiel 1b aus:

2,6 g 7-[4-(3-Chinolylcarbonyl)-phenyl]-heptansäureethylester
1 g Hydrazinhydrat
1,5 g Kaliumhydroxid
100 ml Triethylenglykol

- 30 Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert.
Ausbeute: 0,85 g (36%). Weiße Kristalle mit Schmp. 110—111°C,
IR (in KBr): 1710 cm⁻¹.

Beispiel 32

35 7-[4-(4-Chinolylmethyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(4-Chinolylcarbonyl)-phenyl]-heptansäureethylester

40 Analog Beispiel 26a aus:

13,3 g Aluminiumchlorid
11,4 g Chinolin-4-carbonsäurechlorid-hydrochlorid
11,7 g 7-Phenylheptansäureethylester in 50 ml 1,2-Dichlorethan
250 ml 1,2-Dichlorethan

- 45 Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Hexan/Essigsäureethylester 8/2).
Ausbeute: 2,53 g (13%) Öl.

b) 7-[4-(4-Chinolylmethyl)-phenyl]-heptansäure

50 Analog Beispiel 1b aus:

2,53 g 7-[4-(4-Chinolylcarbonyl)-phenyl]-heptansäureethylester
0,97 g Hydrazinhydrat
1,46 g Kaliumhydroxid
20 ml Triethylenglykol

- 55 Ausbeute: 1,62 g (71,7%). Weiße Kristalle mit Schmp. 137—138°C,
IR (in KBr): 1700 cm⁻¹.

Beispiel 33

60 7-[4-(2-Chinolylmethyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(2-Chinolylcarbonyl)-phenyl]-heptansäureethylester

- 65 Zu 400 ml 1,2-Dichlorethan werden 16,3 g Chlormethylen-N,N-dimethylammoniumchlorid bei —10°C unter
Stickstoff zugegeben. Anschließend werden 20 g Chinolin-2-carbonsäure bei der gleichen Temperatur zugege-
ben. Die Mischung wird 30 Minuten bis auf Raumtemperatur nachgerührt, dann wieder auf —10°C abgekühlt
und mit 46,1 g Aluminiumtrichlorid versetzt. Eine Lösung von 24,3 g 7-Phenylheptansäureethylester in 150 ml
1,2-Dichlorethan wird dann bei —10°C innerhalb 110 Minuten zugetropft. Die Mischung wird 15 Minuten bis auf



Raumtemperatur nachgerührt, auf 1 l Eiswasser gegossen und mit einer 6 N Natriumhydroxidlösung auf pH 11 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 85/15 und dann Aluminiumoxid; Hexan/Essigsäureethylester 10/0,5) gerei-

nigt.
Ausbeute: 4,2 g (10,4%) Öl

b) 7-[4-(2-Chinolylmethyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 1b aus:

4,1 g 7-[4-(2-Chinolylcabonyl)-phenyl]-heptansäureethylester

1,1 g Hydrazinhydrat

2,4 g Kaliumhydroxid

150 ml Triethylenglykol

Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 1,7 g (46%). Beige Kristalle mit Schmp. 101—102°C

OR (in KBr): 1703 cm⁻¹

Beispiel 34

b) 7-[4-(4-Phenylbenzyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(4-Phenylbenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester

Analog Beispiel 8a aus:

17 g Aluminiumtrichlorid

100 ml Nitrobenzol

10 g 7-Phenylheptansäureethylester

10 g 4-Phenylbenzoesäurechlorid in 50 ml Nitrobenzol gelöst

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Hexan/Essigsäureethylester 9/1)

Ausbeute: 10 g (59%). Feststoff mit Schmp. 53°C.

b) 7-[4-(4-Phenylbenzyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 1b aus:

9 g 7-[4-(4-Phenylbenzoyl)-phenyl]-heptansäureethylester

2,4 g Hydrazinhydrat

5 g Kaliumhydroxid

150 ml Triethylenglykol

Der Rückstand wird aus Petrolether/Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 4,8 g (55,8%). Weiße Kristalle mit Schmp. 128°C,

IR (in KBr): 1697 cm⁻¹.

Beispiel 35

7-[4-(2-Naphthylmethyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(2-Naphthylcarbonyl)-phenyl]-heptansäureethylester

Analog Beispiel 26a aus:

15 g Aluminiumtrichlorid

8 g 2-Naphthoesäurechlorid

10 g 7-Phenylheptansäureethylester in 30 ml Nitrobenzol 100 ml Nitrobenzol

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Hexan/Essigsäureethylester 9/1).

Ausbeute: 11 g (67%) Öl.

b) 7-[4-(2-Naphthylmethyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 1b aus:

11 g 7-[4-(2-Naphthylcarbonyl)-phenyl]-heptansäureethylester

2,8 g Hydrazinhydrat

6,4 g Kaliumhydroxid

50 ml Triethylenglykol

Der Rückstand wird aus Petrolether-Dichlormethan umkristallisiert.

Ausbeute: 5,7 g (59%). Weiße Kristalle mit Schmp. 92—94°C,

IR (in KBr): 1702 cm⁻¹.



Beispiel 36

7-[4-(1-Naphthylmethyl)-phenyl]-heptansäure

a) 7-[4-(1-Naphthylcarbonyl)-phenyl]-heptansäureethylester

Analog Beispiel 26a aus:

22,5 g Aluminiumtrichlorid

12 g 1-Naphthoesäurechlorid

15 g 7-Phenylheptansäureethylester in 50 ml Nitrobenzol

150 ml Nitrobenzol

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Hexan/Essigsäureethylester 9/1).

Ausbeute: 17 g (64,9%) Öl.

b) 7-[4-(1-Naphthylmethyl)-phenyl]-heptansäure

Analog Beispiel 1b aus:

17 g 7-[4-(1-Naphthylcarbonyl)-phenyl]-heptansäureethylester

4,4 g Hydrazinhydrat

9,9 g Kaliumhydroxid

50 ml Triethylenglykol

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Hexan/Essigsäureethylester 6/4). Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 2,4 g (16%). Weiße Kristalle mit Schmp. 97° C,

IR (in KBr): 1706 cm⁻¹.

Beispiel 37

6-(4-Benzylanilino)-6-oxo-hexansäure

a) 6-(4-Benzylanilino)-6-oxo-hexansäuremethylester

6,6 g Adipinsäuremonomethylester werden in absolutem Tetrahydrofuran gelöst. 10,6 g N,N'-Carbonyldiimidazol werden zugegeben und die Reaktionsmischung 1,5 Stunden auf Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 10,8 g 4-Benzylanilin in 80 ml Tetrahydrofuran hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur und 1 Stunden bei 50° C nachgerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Essigsäureethylester aufgenommen und die organische Phase wird dreimal mit 20 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 9 g (46%). Weiße Kristalle mit Schmp. 91° C.

b) 6-(4-Benzylanilino)-6-oxo-hexansäure

Analog Beispiel 3 aus:

4 g 6-(4-Benzylanilino)-6-oxo-hexansäureethylester

1 g Natriumhydroxid

20 ml Ethanol

50 ml Wasser

Der Rückstand wird aus Dichlormethan/Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,7 g (45,5%). Weiße Kristalle mit Schmp. 158—160° C,

IR (in KBr): 1692 cm⁻¹ (s), 1660 cm⁻¹ (s), 1526 cm⁻¹ (s).

Beispiel 38

6-(4-Benzylphenylthio)-hexansäure

a) 6-Phenylthiohexansäureethylester

Zu einer Mischung aus 3,3 g 50%iger Natrium-Suspension (in Paraffinöl) und 150 ml absolutem Dimethylformamid werden bei Raumtemperatur 15 g Thiophenol in 1,5 Stunden zugetropft. Die Mischung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend werden 30 g 6-Bromhexansäureethylester in 1 Stunden zugetropft und das Reaktionsgemisch 16 Stunden auf 70° C erhitzt. Die Mischung wird auf ca. 300 g Eis gegossen und fünfmal mit je 150 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 10/0,4) gereinigt.

Ausbeute: 30,9 g (95,7%) Öl.



b) 6-(4-Benzoylphenylthio)-hexansäureethylester

Analog Beispiel 8a aus:

11,55 g Aluminiumtrichlorid

150 ml 1,2-Dichlorethan

10 g 6-Phenylthiohexansäureethylester

6,9 g Benzoesäurechlorid in 50 ml 1,2-Dichlorethan

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 87/13).

Ausbeute: 11,2 g (75,5%) Öl.

c) 6-(4-Benzylphenylthio)-hexansäure

Analog Beispiel 1b aus:

11,2 g 6-(4-Benzoylphenylthio)-hexansäureethylester

4,7 g Hydrazinhydrat

8,8 g Kaliumhydroxid

150 ml Triethylenglykol

Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 6,7 g (68%). Weiße Kristalle mit Schmp. 96—97°C,

IR (in KBr): 1703 cm⁻¹.

Beispiel 39

6-[4-(3-Phenylpropyl)-phenylthio]-hexansäure

a) 6-[4-(3-Phenylpropanoyl)-phenylthio]-hexansäureethylester

Analog Beispiel 8a aus:

7,22 g Aluminiumtrichlorid

150 ml 1,2-Dichlorethan

13 g 6-Phenylthiohexansäureethylester (Beispiel 38a)

9,13 g 3-Phenylpropionsäurechlorid in 20 ml 1,2-Dichlorethan

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 98/2).

Ausbeute: 8,5 g (40,9%) Öl.

b) 6-[4-(3-Phenylpropyl)-phenylthio]-hexansäure

Analog Beispiel 1b aus:

1 g 6-[4-(3-Phenylpropanoyl)-phenylthio]-hexansäureethylester

0,4 g Hydrazinhydrat

0,52 g Natriumhydroxid

15 ml Diethylenglycol

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 6/4).

Ausbeute: 0,34 g (38,2%). Weiße Kristalle mit Schmp. 57°C,

IR (in KBr): 1704 cm⁻¹.

Beispiel 40

6-[4-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-phenylthio]-hexansäure

a) 6-[4-[3-(4-Methoxyphenyl)-propanoyl]-phenylthio]-hexansäureethylester

Analog Beispiel 8a aus:

3,7 g Aluminiumtrichlorid

100 ml 1,2-Dichlorethan

3,5 g 6-Phenylthiohexansäureethylester (Beispiel 38a)

3 g 3-(4-Methoxyphenyl)propionsäurechlorid in 50 ml 1,2-Dichlorethan

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester 83/17)

Ausbeute: 1,9 g (34%) Öl.

b) 6-[4-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-phenylthio]-hexansäure

Analog Beispiel 1b aus:

1,9 g 6-[4-[3-(4-Methoxyphenyl)-propanoyl]-phenylthio]-hexansäureethylester

0,7 g Hydrazinhydrat

1 g Kaliumhydroxid

100 ml Triethylenglykol

Reinigung durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel 30—60 m; Hexan/Essigsäureethylester/Essigsäure



7/3/0,04). Der Rückstand wird aus Hexan/Essigsäureethylester umkristallisiert.
Ausbeute: 0,7 g (41%). Weiße Kristalle mit Schmp. 64—65°C,
IR (in KBr): 1703 cm⁻¹.

Beispiel 41

6-(4-Benzylphenylsulfonyl)-hexansäure

3 g 6-(4-Benzylphenylthio)-hexansäure (Beispiel 38) werden in 80 ml Essigsäure vorgelegt und mit 4 g einer 30%igen Wasserstoffperoxydlösung versetzt. Die Mischung wird 1 Stunde auf 90°C erhitzt und dann 16 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen und 30 Minuten nachgerührt. Ein helle Niederschlag fällt aus und wird abgesaugt. Der Rückstand wird aus Hexan/Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 2,1 g (66%). Weiße Kristalle mit Schmp. 103—105°C,
IR (in KBr):

Beispiel 42

6-(4-Benzylphenyloxy)-hexansäure

18,4 g 4-Benzylphenol, 33,5 g 6-Bromhexansäureethylester, 41,5 g Kaliumcarbonat und 200 ml Dimethylformamid werden bei Raumtemperatur vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird eine Woche unter Rückfluß erhitzt, mit 240 g Eis hydrolysiert, mit 30%iger Salzsäurelösung auf pH 1 eingestellt und dreimal mit je 250 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird zweimal aus Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 4,7 g (14,3%). Weiße Kristalle mit Schmp. 76°C,
IR (in KBr):

Beispiel 43

2-[4-(4-Benzyl-phenyl)-butoxy]-essigsäure-Natriumsalz

a) 4-(4-Benzyl-phenyl)-1-butanol

2,2 g Lithiumaluminiumhydrid und 58 ml absolutes Tetrahydrofuran werden vorgelegt. Eine Lösung von 7 g 4-(4-Benzyl-phenyl)-buttersäure in 40 ml Tetrahydrofuran (absolut) wird innerhalb 45 Minuten zugetropft. Die Temperatur steigt auf 35°C. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 1 Stunde nachgerührt. Anschließend wird die Mischung auf 10°C abgekühlt, 40 ml Wasser werden langsam zugetropft, und die Mischung wird mit 50 ml 10%iger Schwefelsäurelösung bis pH 1 langsam angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt, und die wäßrige Phase wird dreimal mit je 150 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit dreimal 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft.

Ausbeute: 6,6 g (100%) Öl.

b) 2-[4-(4-Benzyl-phenyl)-butyloxy]-essigsäure

4 g 4-(4-Benzyl-phenyl)-1-butanol und 4,4 g Bromessigsäure-Kaliumsalz werden vorgelegt. Die Mischung wird auf 80°C erhitzt. Eine Lösung von 6 g Kalium-tert.-Butylat in 69 ml tert.-Butanol (absolut) wird innerhalb 45 Minuten zugetropft. Dann wird die Mischung 6 Stunden unter Rückfluß erwärmt, dann wird sie abgekühlt und mit 250 ml Diethylether versetzt und 1 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Suspension wird abgesaugt, und der Rückstand wird mehrere Male mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird eingengt, der Rückstand wird in 5 ml Wasser aufgenommen. Die Lösung wird auf pH 5 mit 1 N Salzsäurelösung eingestellt und dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft.

Ausbeute: 1,85 g (37%) Öl.

c) 2-[4-(4-Benzyl-phenyl)-butoxyloxy]-essigsäure-Natriumsalz

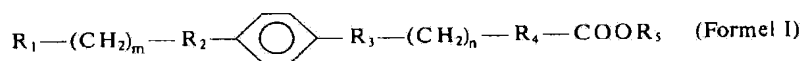
2,2 g 2-[4-(4-Benzyl-phenyl)-butyloxy]-essigsäure wird in 6 ml Aceton gelöst. Eine Lösung von 280 mg Natriumhydroxid in 1 ml Wasser wird zugetropft. Ein weißes festes Produkt fällt aus. Die Mischung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann abfiltriert. Die feste Substanz wird dreimal mit 5 ml kaltem Aceton gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2,05 g (88%). Weißes Pulver mit Schmp. 169—170°C,
IR (in KBr): 1620 cm⁻¹.



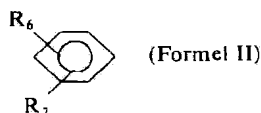
Patentansprüche

1. [4-(ω -Arylalkyl)-Phenyl]alkansäuren, ihre Salze und/oder ihre Derivate der allgemeinen Formel I



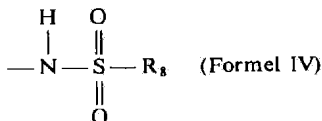
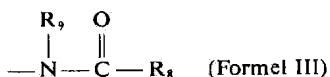
worin

R_1 eine Pyridyl-, eine Chinolyl-, eine Naphthyl- oder eine Phenyl-Gruppe der allgemeinen Formel II,



worin

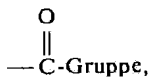
R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methyl-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Dimethylamino-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert.-Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III oder IV bedeuten,



wobei

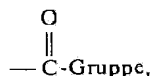
R_8 eine Phenyl-, eine Methyl- oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, und R_9 Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe sind;

R_2 eine Einfachbindung, eine



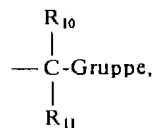
eine CH_2 -Gruppe oder eine $-CHOH$ -Gruppe;

R_3 eine Einfachbindung, eine



Schwefel, Sauerstoff, eine Sulfonyl-Gruppe, eine $NHCO$ -Gruppe oder eine CH_2 -Gruppe;

R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe oder eine



wobei

R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden und Wasserstoff und/oder eine Methylgruppe sind;

R_5 Wasserstoff, eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe, oder eine Alkalimetall, insbesondere Natrium oder Kalium;

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3; und

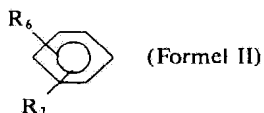
n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7

bedeuten.

2. Alkansäure nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 in der allgemeinen Formel I eine Pyridyl-, eine Chinolyl- oder eine Naphthyl-Gruppe bedeutet.

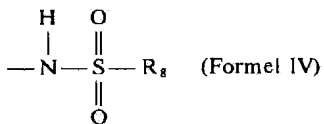
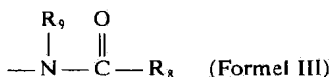


3. Alkansäure nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 in der allgemeinen Formel I eine Phenylgruppe der allgemeinen Formel II bedeutet,



10 wobei

R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Dimethylamino-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert. Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III oder IV



25 bedeuten,

wobei R_8 eine Phenyl-, eine Methyl- oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, und R_9 Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe sind.

4. Alkansäure nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Säure eine Pentan-, Hexan-, Heptan- oder Octansäure ist.

5. Alkansäurederivat nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Ester, insbesondere ein Methyl- oder ein Ethylester, ist.

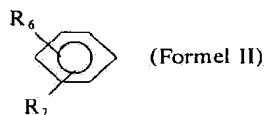
6. Verfahren zur Herstellung der Alkansäure nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,

a) daß man Arylalkylsäurechloride der allgemeinen Formel V



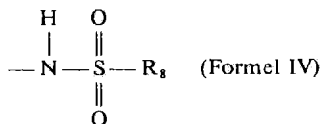
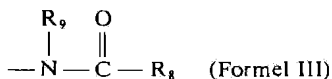
worin

R_1 eine Pyridyl-, eine Chinolyl-, eine Naphthyl- oder eine Phenylgruppe der allgemeinen Formel II,



45 worin

R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Dimethylamino-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert. Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III oder IV bedeuten,



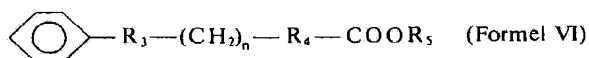
60 wobei

R_8 eine Phenyl-, eine Methyl- oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, und R_9 Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe sind; und

m einen Wert zwischen 0 und 3 hat,

unter den üblichen Bedingungen einer Friedel-Crafts-Acylierung mit Phenylalkansäureestern der Formel IV

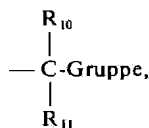




umsetzt, wobei in Formel VI

R_3 eine Einfachbindung, Schwefel, Sauerstoff, eine CH_2 -Gruppe oder eine NHCO -Gruppe;

R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe, eine



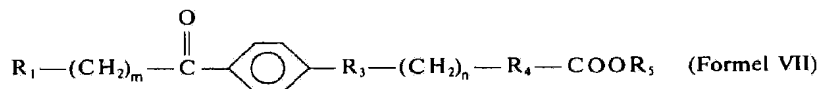
wobei

R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden und Wasserstoff und/oder eine Methylgruppe sind;

R_5 eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe; und

n eine ganze Zahl zwischen 4 bis 7 bedeuten,

b) und daß man den entstandenen Ester gemäß der allgemeinen Formel VII



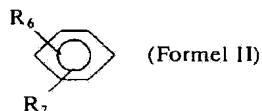
zur entsprechenden Alkansäure hydrolysiert.

7. Verfahren zur Herstellung der Alkansäure nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man Arylalkansäure gemäß Formel VIIa



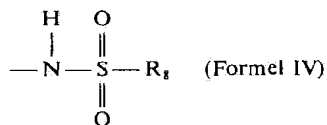
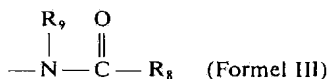
wobei

R_1 eine Pyridyl-, eine Chinolyl-, eine Naphthyl- oder eine Phenyl-Gruppe der allgemeinen Formel II,



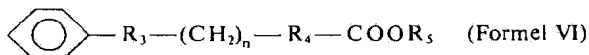
worin

R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Dimethylamino-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert.-Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III oder IV bedeuten,



wobei R_8 eine Phenyl-, eine Methyl- oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, und R_9 Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe sind, und m einen Wert zwischen 0 und 3 hat;

mit Chlormethylen-N,N-Dimethylammoniumchlorid unter den Bedingungen einer Friedel-Crafts-Acylierung mit einem Phenylalkansäureester der allgemeinen Formel VI

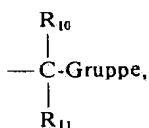


umsetzt, wobei in Formel VI

R_3 eine Einfachbindung, Schwefel, Sauerstoff, eine CH_2 -Gruppe oder eine NHCO -Gruppe;

R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe oder eine





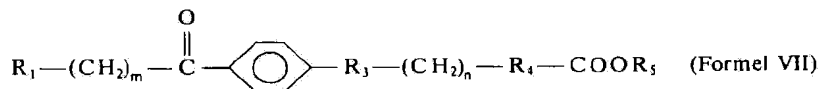
wobei

R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff und/oder eine Methylgruppe bedeuten;

R_5 eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe; und

n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7 bedeuten und

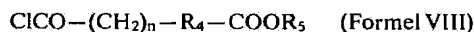
daß man den entstandenen Ester gemäß Formel VII



zur entsprechenden Alkansäure hydrolysiert.

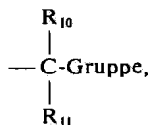
8. Verfahren zur Herstellung der Alkansäure nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet,

a) daß man Alkandisäurealkylesterchloride der allgemeinen Formel VIII,



worin

R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe, oder eine



wobei

R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff und/oder eine Methylgruppe bedeuten;

R_5 eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe; und

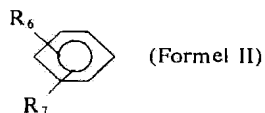
n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7 bedeuten,

unter den üblichen Bedingungen einer Friedel-Crafts-Acylierung mit Arylalkylbenzolen der Formel IX



umsetzt, worin

R_1 eine Pyridyl-, eine Chinolyl-, eine Naphthyl- oder eine Phenyl-Gruppe der allgemeinen Formel II;



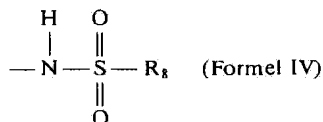
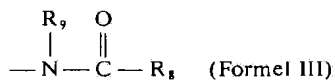
worin

R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine

Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine

Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Dimethylamino-

Gruppe, eine Phenyl-, eine tert. Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III oder IV



wobei

R₈ eine Phenyl-, eine Methyl- oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe,

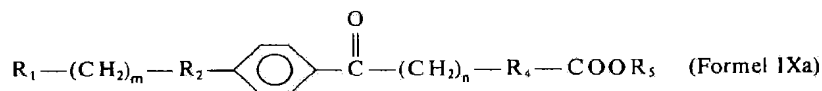
und R₉ Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe sind;

R₂ eine Einfachbindung oder eine CH₂-Gruppe; und

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeuten

b) und daß man den entstandenen Ester der allgemeinen Formel IXa

5



10

zur entsprechenden Säure hydrolysiert.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man den Alkansäureester gemäß Formel VII oder Formel IXa oder die hieraus hergestellte Alkansäure reduziert.

15

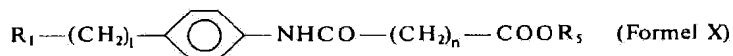
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Reduktion mit Hydrazin in Gegenwart von Alkalihydroxid nach Wolff-Kishner oder Huang-Minlon durchführt.

11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Reduktion mit Triethylsilan in Trifluoressigsäure und/oder mit Natriumborhydroxid durchführt.

20

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man die Alkansäure verseift oder verestert.

13. Verfahren zur Herstellung einer Alkansäure gemäß der allgemeinen Formel X



25

dadurch gekennzeichnet,

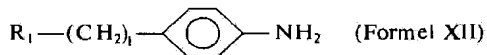
daß man einen Monoester einer Dicarbonsäure gemäß der allgemeinen Formel XI

30



in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von N,N'-Carbonyldiimidazol mit einem Aminobenzol der allgemeinen Formel XII

35



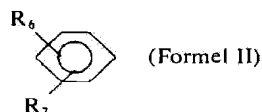
40

umsetzt,

und daß man den entstandenen Ester zur Säure hydrolysiert, wobei in den Formeln XII-X

R₁ eine Pyridyl-, eine Chinolyl-, eine Naphthyl- oder eine Phenyl-Gruppe der allgemeinen Formel II;

45

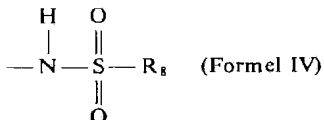
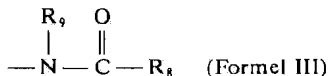


50

worin

R₆ und R₇ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Dimethylamino-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert.-Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III oder IV bedeuten,

55



60

wobei

R₈ eine Phenyl-, eine Methyl- oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, und R₉ Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe sind;

R₅ eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe;

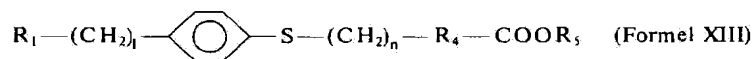
65



l eine ganze Zahl zwischen 0 und 4; und

n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7 bedeuten.

14. Verfahren zur Herstellung einer Alkansäure gemäß der allgemeinen Formel XIII



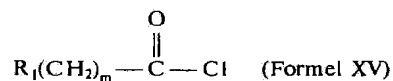
dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Thiophenol mit einem ω -Halogensäureester der Formel XIV

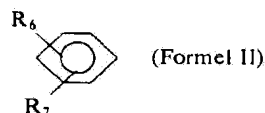


in einem neutralen Lösungsmittel unter Zusatz insbesondere von Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat in die entsprechenden ω -Arylthioalkansäureester überführt,

b) und daß man den ω -Arylthioalkansäureester mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel XV

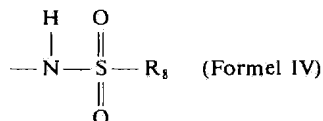
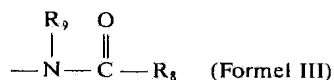


umsetzt und die dabei gebildete Verbindung mit Hydrazin reduziert, wobei in den Formeln XV bis XIII R_1 eine Pyridyl-, eine Chinolyl-, eine Naphthyl- oder eine Phenyl-Gruppe der allgemeinen Formel II;



worin,

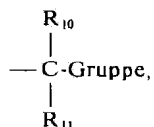
R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Diethylamino-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert.-Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III oder IV bedeuten,



wobei

R_8 eine Phenyl-, eine Methyl- oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, und R_9 Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe sind;

R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe oder eine



wobei

R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff und/oder eine Methyl-Gruppe bedeuten;

R_5 eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe;

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 und l eine ganze Zahl zwischen 0 und 4; und

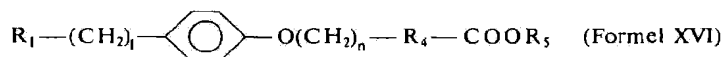
n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7 bedeuten.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man den Ester gemäß Formel XIII zur Säure hydrolysiert.

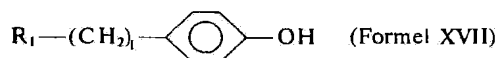
16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß man den Ester gemäß Formel XIII oder die entsprechende Säure mit Wasserstoffperoxid im sauren Medium unter Ausbildung der entsprechenden Sulfonylverbindung oxydiert.



17. Verfahren zur Herstellung einer Alkansäure gemäß der allgemeinen Formel XVI



dadurch gekennzeichnet, daß man Arylalkylphenole der allgemeinen Formel XVII

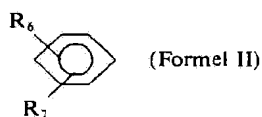


mit einem Halogencarbonsäureester der allgemeinen Formel XVI



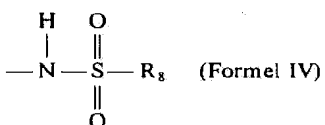
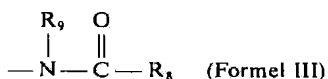
in einem neutralen Lösungsmittel unter Zusatz insbesondere von Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat umgesetzt, wobei

R_1 eine Pyridyl-, eine Chinolyl-, eine Naphthyl- oder eine Phenyl-Gruppe der allgemeinen Formel II



worin

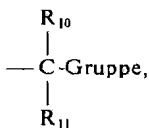
R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Dimethylamino-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert.-Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III oder IV bedeuten,



wobei

R_8 eine Phenyl-, eine Methyl- oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, und R_9 Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe sind;

R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe oder eine



wobei

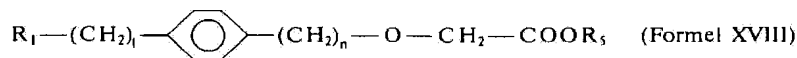
R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff und/oder eine Methyl-Gruppe bedeuten;

R_5 eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe;

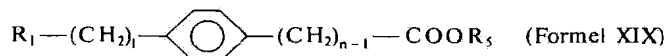
l eine ganze Zahl zwischen 0 und 4; und

n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7 bedeuten.

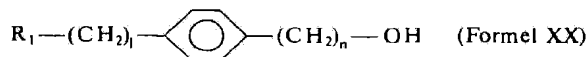
18. Verfahren zur Herstellung einer Alkansäure gemäß der allgemeinen Formel XVIII,



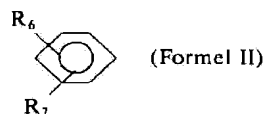
dadurch gekennzeichnet, daß man einen ω -Arylalkansäureester der allgemeinen Formel XIX



zu einem Alkohol gemäß der allgemeinen Formel XX hydriert

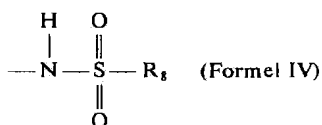
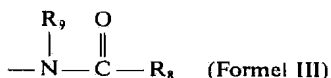


und daß man den Alkohol gemäß Formel XX mit Monobromessigsäure-Kaliumsalz in einer Lösung von tert. Kaliumbutylat und tert. Butanol bei Siedetemperatur umsetzt, wobei in den Formeln XX bis XVIII R_1 eine Pyridyl-, eine Chinolyl-, eine Naphthyl- oder eine Phenyl-Gruppe der allgemeinen Formel II;



worin

R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Dimethylamino-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert. Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III oder IV bedeuten,



wobei

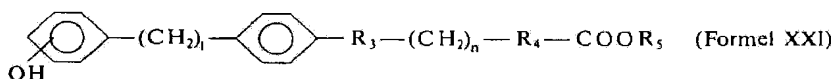
R_8 eine Phenyl-, eine Methyl- oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, und R_9 Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe sind;

R_5 eine Alkyl-Gruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe;

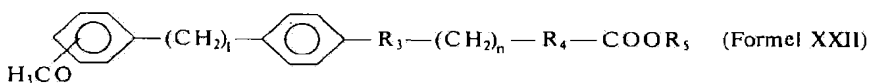
l eine ganze Zahl zwischen 0 und 4; und

n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7 bedeuten.

19. Verfahren zur Herstellung einer Alkansäure gemäß der allgemeinen Formel XXI

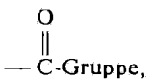


dadurch gekennzeichnet, daß man Methoxyverbindungen der allgemeinen Formel XXII

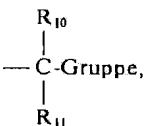


mit Pyridinhydroxychlorid in der Wärme unter Ausbildung der Hydroxyverbindungen gemäß allgemeiner Formel XXI umsetzt, wobei in den Formeln XXI und XII

R_3 eine Einfachbindung, eine



Schwefel, Sauerstoff, eine Sulfonyl-Gruppe, eine NHCO-Gruppe oder eine CH_2 -Gruppe;
 R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe oder eine



wobei

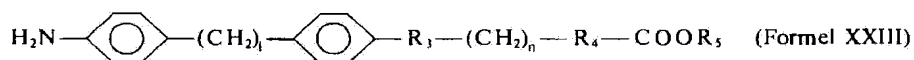
R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff und/oder eine Methylgruppe bedeuten;

R_5 eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe, oder ein Alkalimetall, insbesondere Natrium oder Kalium;

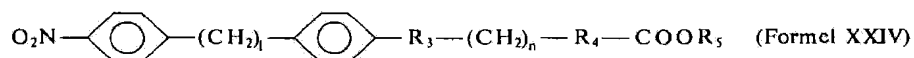
l eine ganze Zahl zwischen 0 und 4; und

n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7 bedeuten.

20. Verfahren zur Herstellung einer Alkansäure gemäß Formel XXIII



dadurch gekennzeichnet, daß man Arylalkansäureester an Nitrophenylalkanoylhalogengemische addiert und die so entstandene Verbindung zu den Nitrophenylalkylverbindungen gemäß Formel XXIV reduziert



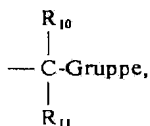
und daß man die Nitroverbindungen der Formel XXIV hiernach mit Zinndichlorid in einem niedrig siedenden Alkohol in die Aminoverbindung der allgemeinen Formel XXIII reduziert, wobei in den Formeln XXIII und XXIV

R_3 eine Einfachbindung, eine



Schwefel, Sauerstoff, eine Sulfonyl-Gruppe, eine NHCO-Gruppe oder eine CH_2 -Gruppe;

R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe oder eine



wobei

R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff und/oder eine Methylgruppe bedeuten;

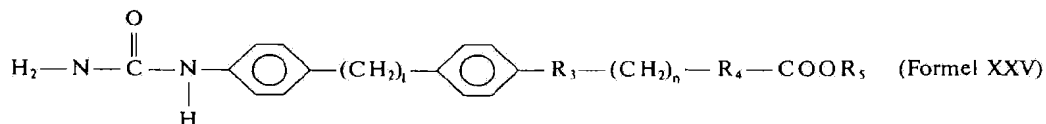
R_5 Wasserstoff, eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe, ein Alkalimetall, insbesondere Natrium oder Kalium;

l eine ganze Zahl zwischen 0 und 4; und

n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7 bedeuten.

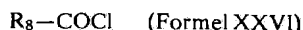
21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß man die Aminoverbindung gemäß Formel XXIII mit einem Aryl- oder Alkylsulfonsäurechlorid umsetzt.

22. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß man die Aminoverbindung der allgemeinen Formel XXIII mit Kaliumisocyanat in wäßriger Essigsäurelösung unter Ausbildung der Ureidobenzylphenylalkansäure der allgemeinen Formel XXV



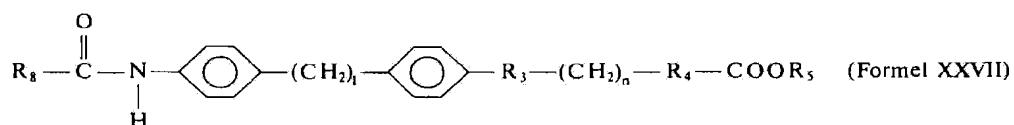
umsetzt, wobei R_3 , R_4 , R_5 , l und n in der Formel XXV die vorstehend bei der Formel XXIII angegebenen Bedeutungen besitzen.

23. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß man die Aminoverbindung der Formel XXIII mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel XXVI

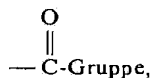


unter Ausbildung der entsprechenden Benzanilid-Verbindungen der allgemeinen Formel XXVII

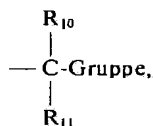




umsetzt, wobei in den Formeln XXVI und XXVII
 R_3 eine Einfachbindung, eine



Schwefel, Sauerstoff, eine Sulfonyl-Gruppe, eine NHCO-Gruppe oder eine CH_2 -Gruppe;
 R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe oder eine



wobei

R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff und/oder Methylgruppe bedeuten;

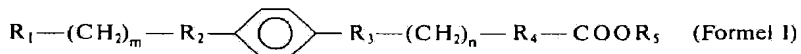
R_5 eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe;

R_8 eine Phenyl-, eine Methyl- oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe;

l eine ganze Zahl zwischen 0 und 4; und

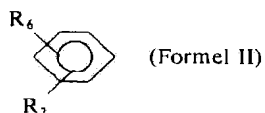
n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7 bedeuten.

24. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es als pharmazeutischen Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel I



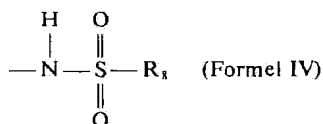
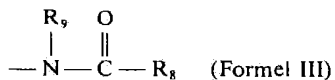
neben üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen enthält, worin

R_1 eine Pyridyl-, eine Chinolyl-, eine Naphthyl- oder eine Phenyl-Gruppe der allgemeinen Formel II,



worin

R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Methoxy-, eine Hydroxy-, eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, eine Nitro-Gruppe, eine Amino-, eine Alkylamino-, insbesondere eine Methylamino- oder Dimethylamino-Gruppe, eine Phenyl-, eine tert.-Butyl-Gruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III oder IV bedeuten,

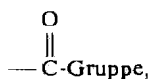


wobei

R_8 eine Phenyl-, eine Methyl- oder eine Trihalogenmethyl-, insbesondere eine Trifluormethyl-Gruppe, und
 R_9 Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe sind;

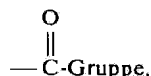
R_2 eine Einfachbindung, eine





eine CH_2 -Gruppe oder eine ---CHOH -Gruppe;
 R_3 eine Einfachbindung, eine

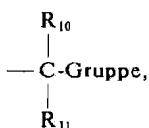
5



10

Schwefel, Sauerstoff, eine Sulfonyl-Gruppe, eine NHCO -Gruppe oder eine CH_2 -Gruppe;
 R_4 eine Einfachbindung, eine OCH_2 -Gruppe oder eine

15



20

wobei

R_{10} und R_{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff und/oder eine Methylgruppe bedeuten;
 R_5 Wasserstoff, eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe, oder ein Alkalimetall,
 insbesondere Natrium oder Kalium;

25

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3; und

n eine ganze Zahl zwischen 4 und 7

bedeuten.

30

25. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß es die mindestens eine Verbindung der Formel I in einer Konzentration zwischen 1 mg und 500 mg, vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 10 mg und 150 mg, pro Dosis aufweist.

26. Verwendung des pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 25 oder 26 als Hemmer der LTB_4 -Biosynthese durch Inhibition des Enzyms LTA_4 -Hydrolase bei allen Erkrankungen, an denen das Leukotrien B_4 beteiligt ist.

35

27. Verwendung des pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 25 oder 26 zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen oder Hautreizungen, insbesondere von Ekzemen, Psoriasis und/oder Aknen.

28. Verwendung des pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 25 oder 26 zur Behandlung von Arthritis.

29. Verwendung des pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 25 oder 26 zur Behandlung von Asthma oder Rhinitis.

40

30. Verwendung des pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 25 oder 26 zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen.

45

50

55

60

65

